

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20010369
Разрешение №	72929 24-09-2026
BG/MA/MP	/
Доброутворение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КЛИОН-Д 100 mg/100 mg вагинални таблетки
KLION-D 100 mg/100 mg vaginal tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

100 mg метронидазол (*Metronidazole*) и 100 mg миконазолов нитрат (*Miconazole nitrate*) във всяка вагинална таблетка.

Помощно вещество с известно действие: 0,5 mg натриев лаурилсулфат в една таблетка.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Вагинални таблетки.

Почти бели, двойноизпъкнали, специално бадемовидно оформени вагинални таблетки, с размер около 24 mm x 14 mm диаметър, с отпечатано "100" от едната страна и без надписи от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Локално лечение на урогенитална трихомоназа, гъбични или смесени инфекции, когато се изисква прилагане на продукт с такова съдържание.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Трихомоназа

По 1 вагинална таблетка Клион-Д 100 mg/100 mg, се поставя веднъж дневно (вечер, преди лягане), в продължение на 10 дни, едновременно с перорално приложение на метронидазол. През 10-те дни трябва да се приема перорално метронидазол по 1 таблетка 2 пъти дневно (една сутрин и една вечер) по време или след хранене, без да се дъвче.

Дълготрайно оздравяване може да се очаква само ако и сексуалният партньор се лекува същевременно с перорални таблетки метронидазол.

В случай че лечението не е ефективно, 10-дневният курс може да бъде повторен.

Гъбична инфекция

По 1 вагинална таблетка Клион-Д 100 mg/100 mg, се поставя веднъж дневно (вечер, преди лягане) в продължение на 10 дни.

Старческа възраст

Фармакокинетиката на перорално приетия метронидазол при пациенти в старческа възраст може да се промени. Затова може да се наложи проследяване на нивото му в серума и в зависимост от това да се определи точната доза.

Чернодробно увреждане



Разграждането на перорално приетия метронидазол при пациенти с тежко чернодробно заболяване е бавно. Като резултат, метронидазол и метаболитите му се натрупват в плазмата. В такъв случай дозировката и интервалите между приемите трябва да бъдат съобразени с тежестта на чернодробното увреждане.

Бъбречно увреждане

Намалената бъбречна функция няма определяща роля във фармакокинетиката на перорално приетия метронидазол, той може да се прилага в обичайната доза.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца и юноши все още не е установена. Няма налични данни.

Начин на приложение

Само за интравагинална употреба. Вагиналната таблетката трябва леко да се навлажни преди прилагане, и да се постави дълбоко във влагалището.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Първите три месеца на бременността.

Едновременно приложение с риоцигуат (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Известно е, че при системно приложение миконазол инхибира CYP3A4/2C9, което може да доведе до удължаване на ефектите на варфарин или други антагонисти на витамин К. Въпреки че системната абсорбция е ограничена при формите за локално приложение, съпътстващото приложение на Клион-Д и варфарин или други антагонисти на витамин К трябва да се извършва с повишено внимание, а антикоагулантният ефект трябва да се проследява внимателно и дозата да се титрира. Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите на кървене и незабавно да спрат лечението с миконазол и да потърсят консултация с лекар, ако възникнат такива (вж. точка 4.5).

По време на лечение с Клион-Д 100 mg/100 mg и най-малко 1 ден след това употребата на алкохолни напитки е забранена.

Да се избягва полов живот по време на лечение с Клион-Д 100 mg/100 mg вагинални таблетки.

В случай на неефективно лечение се препоръчва преминаване към друг продукт с трихомонацидна активност и/или лечение със системен антимикотик.

Ако терапията продължи повече от 10 дни, трябва внимателно да се проследят клиничните и лабораторните показатели.

В случай на развитие на чувствителност и дразнене на лигавицата, лечението трябва да се прекрати.

Съобщени са случаи на тежка хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност, включително случаи с летален изход, с много бързо начало след започване на лечение с продукти, съдържащи метронидазол за системно приложение, при пациенти със синдром Соскаупе. При тази популация метронидазол не трябва да се използва, освен ако се счита, че ползата надвишава риска и ако липсва алтернативно лечение. Изследвания на чернодр



функционални показатели трябва да се правят непосредствено преди началото на лечението, през цялото време на лечението и след края на лечението, докато чернодробните функционални показатели достигнат нормалните си стойности или докато се достигнат изходните стойности. Ако чернодробните функционални показатели се повишат значително по време на лечението, приемът на лекарството трябва да се преустанови (вижте точка 4.8).

Пациентите със синдром на Соскаупе трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно на своя лекар всички симптоми на потенциално увреждане на черния дроб и да спрат използването на метронидазол.

Това лекарство съдържа натриев лаурилсулфат. Натриевият лаурилсулфат може да причини локални кожни реакции (усещане за щипане и парене) или да засили кожните реакции, причинени от други продукти, когато е приложен на същото място.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че при системно приложение миконазол инхибира CYP3A4/2C9. Поради ограничената системна бионаличност след локално приложение, клинично значимите взаимодействия са редки. Въпреки това при пациенти на лечение с варфарин или други антагонисти на витамин К вниманието трябва да е повишено и да се наблюдава антикоагулантният ефект.

Ако Клион-Д 100 mg/100 mg вагинални таблетки се прилага заедно с орални таблетки метронидазол, могат да настъпят следните лекарствени взаимодействия:

- Метронидазол потенцира антикоагулантния ефект на орални антикоагуланти, в резултат на което се удължава протромбиновото време, поради което тяхната дозировка трябва да бъде преоценена.
- Ензимните индуктори (напр. фенитоин, фенобарбитал) могат да ускорят метаболизма на метронидазол, в резултат на което се понижават плазмените нива и се повишава плазмения клирънс на фенитоин.
- Ензимните инхибитори (напр. циметидин) могат да удължат времето на полуживот и да намалят плазмения клирънс на метронидазол.
- По време на терапия с метронидазол употребата на алкохолни напитки може да причини дисулфирам-подобни странични реакции (коремни спазми, гадене, повръщане, главоболие и зачервяване на лицето).
- Метронидазол и дисулфирам не трябва да бъдат приемани едновременно (могат да настъпят кумулативен ефект, психотични реакции, обърканост).
- По време на терапия с метронидазол плазмените нива на лития могат да се повишат, поради което дозата на лития трябва да бъде намалена или литиевата терапия трябва да бъде преустановена преди началото на лечението с метронидазол.
- В случай на едновременно приложение на циклоспорин и метронидазол, плазмените нива на циклоспорин могат да се повишат. Ако едновременното приложение е необходимо, плазмените нива на циклоспорин трябва да бъдат проследявани.
- Метронидазол понижава клирънса на 5-флуороурацил и повишава неговата токсичност.
- Метронидазол може да окаже влияние при определяне на стойностите на някои серумни химични показатели, като аспартат аминотрансфераза (AST, SGOT), аланин аминотрансфераза (ALT, SGPT), лактат дехидрогеназа (LDH), триглицериди и глюкоза хексокиназа.
- Употребата на миконазолов нитрат с риоцигуат, стимулатор на разтворимата гуанилатциклаза, е противопоказана (вж. точка 4.3), тъй като едновременното им приложение може да причини хипотония.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Клион-Д 100 mg/100 mg вагинални таблетки е противопоказан през първия триместър от бременността.

Перорално приет метронидазол преминава плацентарната бариера и бързо навлиза във феталната циркулация.

Репродуктивни проучвания, проведени при плъхове, в дози до 5-кратно превишаващи дозите при човек, не предоставят доказателства за увреждане на фертилитета или фетуса от метронидазол. Метронидазол, приложен интраперитонеално на бременни мишки в дози, близки до използваните при човек предизвиква фетотоксичност. Въпреки това, при перорално приложение на бременни мишки не е наблюдавана фетотоксичност.

Липсват обаче адекватни и добре контролирани изследвания при бременни жени.

Клион-Д 100 може да се прилага по време на втория и третия триместър на бременността само след внимателна преценка на очакваните ползи и възможните рискове.

Кърмене

Перорално приложен метронидазол се екскретира в кърмата в концентрации, близки до плазмените. Това може да причини горчив вкус на кърмата.

Приемът на метронидазол или кърменето трябва да се преустанови по време на терапия с метронидазол, както и 12 до 24 часа след това, като се прецени значението на терапията за майката, за да се предотврати излагането на детето на ефекта от лекарството.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клион-Д 100 mg/100 mg вагинални таблетки не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

Пациентите, които приемат перорално метронидазол, трябва да бъдат предупреждавани за възможни прояви на сънливост, световъртеж, нарушения в равновесието и координацията, объркване или конвулсии. При проява на някои от тези симптоми не е желателно да се шофира или да се работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежелани реакции изброени по-долу е дефинирана на база следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани лекарствени реакции, свързани с метронидазол

Рядко се наблюдават сериозни нежелани реакции при стандартните препоръчителни режими. Лекарите, които планират продължителна терапия за облекчаване на хронични състояния, за периоди по-дълги от препоръчителните, са съветвани да направят преценка за възможната терапевтична полза спрямо риска от периферна невропатия. Когато Клион-Д 100 mg/100 mg вагинални таблетки се прилага едновременно с метронидазол перорални таблетки следните нежелани реакции към метронидазол може да се появят:

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много редки: агранулоцитоза, неутропения, тромбоцитопения, панцитопения
С неизвестна честота: левкопения.

Нарушения на имунната система:

Редки: анафилактична реакция



Нарушения на метаболизма и храненето:
С неизвестна честота: анорексия.

Психични нарушения:
Много редки: психотични нарушения включващи халюцинации.

Нарушения на нервната система:
Много редки: енцефалопатия (напр. обърканост, треска, главоболие, халюцинации, парализа, чувствителност към светлина, нарушения на зрението и движенията, схващане на врата) и подостър малкомозъчен синдром (напр. атаксия, дизартрия, нарушена походка, нистагъм и тремор), които могат да изчезнат при прекратяване приема на лекарството.
Сънливост, замаяност, конвулсии, главоболие, дистезия.
С неизвестна честота: при интензивна или продължителна терапия с метронидазол, има съобщения за периферна сензорна невропатия или преходни епилептични припадъци. В повечето случаи, невропатията изчезва след спиране на лечението или при понижаване на дозата. Дисгеузия (метален вкус).

Нарушения на очите:
Много редки: диплопия, миопия.

Стомашно-чревни нарушения:
С неизвестна честота: орален мукозит, обложен език, гадене, повръщане, стомашно-чревни спазми.

Хепато-билиарни нарушения:
Много редки: холестатичен хепатит, жълтеница и панкреатит, който е обратим при спиране приема на лекарството.
С неизвестна честота: Случаи на тежка необратима хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност, включително случаи с фатален изход с много бързо начало след започване на системна употреба на метронидазол, са докладвани при пациенти със синдром на Соскаупе (вижте точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:
Много редки: кожни обриви, пустулозен обрив, пруритус
С неизвестна честота: ангионевротичен оток, уртикария, еритема мултиформе.

Изследвания
Много редки: отклонения в резултатите от чернодробни изследвания.

Нежелани лекарствени реакции, свързани с миконазолов нитрат

При локално приложение на миконазолов нитрат нежеланите реакции са редки и в повечето случаи леки.

Понякога се съобщава за дразнене. Рядко може да възникне локална сенсibilизация, която изисква прекратяване на лечението. Най-често се съобщава за локално дразнене, пруритус и чувство на парене, особено в началото на лечението. Има също съобщения за оплаквания от тазови крампи, уртикария, кожен обрив.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всякакви подозирани нежелани реакции чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната



агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Прилага се само интравагинално. Ако случайно бъде погълнат в големи количества, може да се приложи стомашна промивка.

В случай на симптоми на отравяне дължащи се на предозиране (гадене, повръщане и атаксия) трябва да се приложи симптоматична терапия като стомашна промивка, активен въглен и хемодиализа, тъй като няма специфичен антидот. Метронидазол и неговите метаболити могат да бъдат успешно диализирани.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фарманодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Гинекологични противовъзпалителни и антисептични средства; производни на имидазол.

АТС код: G01A F20

Клинична ефикасност и безопасност

Метронидазол е за локално и перорално приложение за лечение на трихомоназа. Миконазол нитрат е ефективно антимикотично вещество срещу дерматофити и видове *Candida*, а също така притежава и силна бактериостатична активност срещу някои Грам-позитивни бактерии, когато бъде приложен локално. Целта на локалното приложение на това комбинирано лекарство е локално лечение на трихомониазата и предотвратяване на вагиналната микоза, които често настъпват след лечение с метронидазол. Лекарството може да се използва за лечение на вагинални микози настъпващи самостоятелно.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При локално приложение абсорбцията през лигавиците на метронидазол и миконазол нитрат е малка.

Метронидазол и миконазол нитрат не се резорбират в забележими количества. Това включва нива съответно под 0.2 µg/ml и 0.3 µg/ml.

Перорално метронидазол обикновено се абсорбира добре с максимална плазмена концентрация, която се наблюдава между 1-ия и 3-ия час. Еднократен перорален прием на 250 mg достига максимална плазмена концентрация от 5 µg/ml установена посредством газхроматографски анализ. Бионаличността след перорален прием на лекарството е почти 100%.

Разпределение

Според проучвания проведени при здрави доброволци и при пациенти, метронидазол бързо навлиза в гръбначно-мозъчната течност и достига терапевтична концентрация при мозъчни и белодробни гноенни възпаления. Притежава висока степен на разпределение и по-малко от 10% от намиращия се в циркулация метронидазол е свързан с плазмените протеини. Той навлиза в билиарния тракт и достига толкова високи концентрации, колкото в плазмата.

Елиминиране



Средното време на полуживот на метронидазол е 8 часа при здрави хора. Основния път на елиминиране на метронидазол и неговите метаболити е чрез урината (60-80% от дозата), а с фекалиите се екскретират 6-15% от дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучването на токсичността на метронидазол при продължителното му приложение върху различни породи мишки и други животински видове показва, че е променлива. Неврологичните отклонения, отчетени при опити с кучета, не са наблюдавани при други животински видове.

Високите перорални дози са причинили загуба на тегло и атрофия на тестисите в една порода мишки и плъхове. Венозното приложение на метронидазол обаче не е повлияло скоростта на покачване на теглото при плъхове, нито е променило съществено кръвното налягане или стойностите на кръвните и биохимичните показатели. Използването на високи дози при маймуни е предизвикало хистологични промени в черния дроб, без това да е свързано с промяна в стойностите на серумните ензими. Дози до 1 g/kg дневно в продължение на 5 седмици не са показали доминантен летален ефект при мишки. При изследването на опитни мишки (Swiss mice) в една лаборатория са регистрирани повече случаи на поява на тумори на белия дроб и злокачествени лимфоми, но в други проучвания с опитни плъхове (Sprague-Dawley) и хамстери не са отчетени такива заболявания. (Следващите проучвания не са успели да докажат, че метронидазол активира образуването на абнормна ДНК или пък че е мутагенен фактор, който предизвиква наследствени транслокации в гените на мъжките мишки.) При някои *in vitro* изследвания, метронидазол е показал мутагенен ефект, но при *in vivo* проучвания на бозайници не е наблюдаван възможен риск за възникване на генетично увреждане. Проучванията на острата и хроничната перорална токсична доза при мишки, плъхове, морски свинчета и кучета показва добри резултати. Тези проучвания имат значение дори за метронидазол и миконазолов нитрат вагинални таблетки, при които миконазол се прилага локално.

Проучванията относно тератогенния ефект на метронидазол показват, че дози от 80-160 mg в 100 g храна не са тератогенни за бременните животни. Случаите на тератогенен ефект при бременни животни не са по-чести отколкото в контролната група, на която не е даван метронидазол. Имплантациите и теглото на фетусите също са били в границите на нормата и не са наблюдавани малформации.

При вагиналното приложение на 5 mg/kg дневно метронидазол на маймуни не са отчетени промени в кръвните, биохимичните и хистопатологичните показатели.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев лаурилсулфат;
Силициев диоксид, колоиден безводен;
Магнезиев стеарат;
Повидон;
Натриев хидрогенкарбонат;
Винена киселина;
Натриев нишестен гликолат (Тип А);
Кросповидон;
Хипромелоза;
Лактоза монохидрат.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Меко алуминиево фолио с LDPE покритие поставено в съгваема картонена кутия с информация за пациента. Всяко алуминиево фолио съдържа 10 вагинални таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest
Gyömrői út 19-21
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010364

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 октомври.1992
Дата на последно подновяване: 17 април 2001

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

