

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лименда, суппозитории вагинальные, 750 мг/200 мг.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Суппозиторий вагинальный содержит:

Действующие вещества: метронидазол – 750 мг, миконазола нитрат – 200 мг.

Вспомогательное вещество: витепсол S55.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суппозитории вагинальные.

Суппозитории белого с желтоватым или желтовато-зеленоватым оттенком цвета, торпедообразной формы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Местная терапия вагинальных инфекций:

- вагинальный кандидоз;
- трихомонадный вагинит;
- бактериальный вагиноз, вызванный анаэробными бактериями и *Gardnerella vaginalis*;
- вагиниты смешанной этиологии.

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Препарат вводят интравагинально по 1 суппозиторию на ночь в течение 7 дней.

При рецидивирующих вагинитах или вагинитах, резистентных к другим видам лечения, Лименду следует применять в течение 14 дней.

Способ применения

Вагинальные суппозитории следует вводить глубоко во влагалище с помощью одноразовых напальчников, содержащихся в упаковке. Не рекомендуется применять в период менструации из-за снижения эффективности препарата и возможность некоторых осложнений при введении.

Не принимать внутрь или иным другим, отличным от интравагинального способом.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Почечная недостаточность: период полувыведения метронидазола не меняется. Снижение дозы не требуется. Вместе с тем, в тяжелых случаях, требующих проведения процедуры гемодиализа, коррекция дозы необходима.

Пациенты с печеночной недостаточностью.

В случаях серьезной печеночной недостаточности клиренс метронидазола может быть нарушен. При высоких уровнях метронидазола в плазме крови может наблюдаться усиление симптомов энцефалопатии, поэтому метронидазол следует применять с осторожностью у пациенток с печеночной энцефалопатией. Суточную дозу у пациенток с печеночной недостаточностью следует снизить до 1/3.

Пожилые пациенты.

Для пожилых пациенток старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуется.

Дети.

Препарат не рекомендуется применять детям.

4.3 Противопоказания

8990 - 2020

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

- Гиперчувствительность к действующим веществам, другим производным нитроимидазола или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Эпилепсия.
- Порфирия.
- Первый триместр беременности.
- У пациенток, употребляющих алкоголь во время лечения или планирующих его употребление в течение 3-х дней после окончания курса лечения.
- У пациенток, принимающих дисульфирам во время лечения или планирующих его применение в течение 2 недель после окончания курса лечения.
- Пациентки в возрасте до 18 лет, девственницы.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Только для интравагинального применения.

Препарат Лименда не рекомендован для применения у девственниц.

Необходимо избегать приема алкоголя во время лечения и, по крайней мере, в течение 24-48 часов после окончания курса ввиду возможных дисульфирамоподобных реакций.

При почечной недостаточности дозу метронидазола следует уменьшить.

Суппозитории не следует применять с противозачаточными средствами – диафрагмой и презервативами, поскольку основа суппозитория может нежелательным образом взаимодействовать с резиной.

Другие средства для интравагинального применения (например, тампоны или спермициды) не следует применять одновременно с лечением.

Половые партнеры, у которых обнаружено *Trichomonas vaginalis*, должны одновременно с пациентом пройти курс лечения.

Возможно изменение результатов при определении уровня печеночных ферментов, глюкозы (гексокиназный метод), теофиллина и прокаинамида в крови.

Метронидазол может повышать уровни бусульфана в плазме крови, что может привести к значительному токсическому воздействию бусульфана. Необходимо чаще контролировать уровень протромбина и МНО (международное нормализованное отношение) при одновременном применении пероральных антикоагулянтов во время применения метронидазола и в течение 8 дней после отмены.

Следует применять с осторожностью при:

- нарушениях центральной нервной системы с риском возникновения судорог;
- гематологических нарушениях (например, лейкопения);
- совместном применении антикоагулянтов (см. лекарственные взаимодействия);
- гепатобилиарных нарушениях. Метронидазол следует применять в этой популяции после тщательной оценки пользы и риска и только при отсутствии альтернативного лечения. Функциональные пробы печени следует проводить незадолго до, во время лечения и после завершения лечения, пока функция печени не будет находиться в пределах нормы или пока не будут достигнуты исходные значения. Если функциональные пробы печени заметно увеличиваются во время лечения, Лечение следует прекратить. Пациентам с синдромом Кокейна следует немедленно сообщить своему врачу о любых симптомах, которые могут быть вызваны повреждением печени, и прекратить прием метронидазола.

Высокие дозы препарата и длительный срок применения могут вызывать периферическую невропатию и судороги.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Оксикодон: увеличение концентрации оксикодона в плазме, снижение клиренса.

Литий: может наблюдаться повышение токсичности лития.

Лимозид: увеличение риска кардиотоксичности (продолгование интервала QT, двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия, остановка сердечной деятельности).

Толтеродин: увеличение биодоступности толтеролина у пациенток с недостаточной активностью цитохрома P450 2D6.

Триметрексат: увеличение токсичности триметрексата (подавление костного мозга, почечная и печеночная дисфункция, желудочно-кишечное изъязвление).

Астемизол, цизаприд и терфенадин: метронидазол и миконазол ингибируют метаболизм этих препаратов и повышают концентрацию в плазме крови.

Наблюдается влияние на уровень в крови печеночных ферментов, глюкозы (при определении ее гексокиназным методом), теофиллина и прокаинамида.

Пероральные антикоагулянты (варфарин и другие антикоагулянты кумарина) могут увеличиваться, протромбиновое время может увеличиваться, поэтому их дозу следует корректировать.

Ферментативные индукторы (например, фенитоин, фенобарбитал) могут ускорять метаболизм метронидазола и снижать его плазменный уровень при одновременном увеличении плазменного клиренса фенитоина.

Ингибиторы ферментов (например, циметидин) могут увеличивать период полувыведения метронидазола и снижать плазменный клиренс метронидазола.

Не следует назначать одновременно с дисульфирамом (возможны аддитивные эффекты, психотические состояния, спутанность сознания).

Уровень лития в плазме крови может быть повышен во время лечения метронидазолом, поэтому дозу лития следует уменьшить или прекратить лечение до начала лечения с пациентом.

Одновременное применение циклоспорина и метронидазола может привести к повышению уровня циклоспорина в плазме крови. При необходимости совместного применения этих двух лекарственных препаратов следует контролировать уровень циклоспорина в плазме крови.

Метронидазол снижает клиренс 5-фторурацила и тем самым повышает его токсичность.

Метронидазол, поглощенный в крови, может искажать значения АСТ, АЛТ, ЛПНП, триацилглицеридов и уровня сахара в крови из-за интерференции с УФ-спектрами поглощения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Нет достоверных клинических доказательств опасного влияния на фертильность людей при применении отдельно метронидазола или миконазола нитрата.

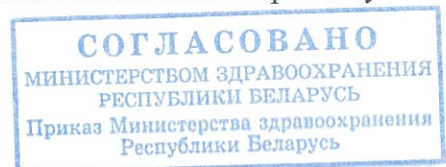
Метронидазол проникает через гематоплацентарный барьер.

Поскольку эффекты действующих веществ препарата Лименда на плод и развитие новорожденных полностью не изучено, женщинам, которым нужно применять этот препарат, следует избегать беременности при помощи действенного противозачаточного метода.

Данные доклинических исследований на животных по беременности, эмбрионального развития и развития плода, перинатального и/или постнатального развития недостаточны. Возможный риск для людей неизвестен.

Препарат Лименда не применяется в I триместре беременности. Во II и III триместрах препарат можно применять только в случае необходимости, если польза для матери превышает риск для плода и ребенка.

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание, поскольку метронидазол проникает в грудное молоко. Кормление грудью можно возобновить через 2 суток после окончания лечения.



4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Системное применение метронидазола может повлиять на способность к управлению автотранспортом и работе со сложными механизмами. В отличие от системного применения при топическом применении метронидазола препарат всасывается из влагалища в небольших концентрациях.

Пациентов следует предупредить о возможности развития головокружения, атаксии, утомляемости и слабости. В случае появления указанных симптомов следует воздержаться от вождения автомобиля и работы со сложными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Частота приведенных ниже нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

В редких случаях могут наблюдаться реакции повышенной чувствительности (кожная сыпь) и такие нежелательные реакции, как повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, потеря аппетита, тошнота, рвота, боли или спазмы в животе, диарея, изменение вкусовых ощущений, запор, сухость во рту, металлический привкус, вагинальный зуд, жжение и раздражение влагалища. Частота возникновения системных нежелательных реакций очень незначительна вследствие очень низкого уровня метронидазола в плазме крови при вагинальном применении препарата (2-12% от уровня, достигаемого при пероральном применении метронидазола).

Другое действующее вещество препарата, миконазола нитрат, может вызывать раздражение влагалища (жжение, зуд), как и все другие противогрибковые средства с содержанием производных имидазола, вводимых вагинально (2-6%). Из-за воспаления слизистой оболочки влагалища при вагините, раздражение влагалища (жжение, зуд) может усиливаться после введения первого суппозитория или к третьему дню лечения. Эти осложнения быстро исчезают по мере продолжения лечения. При сильном раздражении лечение следует прекратить.

Нежелательные эффекты вследствие системного действия, действующих веществ Лименда приведены ниже.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень редко: агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения

Неизвестно: лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: анафилактический шок.

Неизвестно: реакции гиперчувствительности, аллергические реакции, ангионевротический отек, крапивница, лихорадка.

Нарушения со стороны метаболизма и питания:

Неизвестно: анорексия.

Психические нарушения:

Очень редко: расстройства сознания, в том числе спутанность сознания и галлюцинации.

Неизвестно: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головокружение, головная боль,

Очень редко: энцефалопатия (например спутанность сознания, повышение температуры тела, повышенная чувствительность к свету, кривошея, галлюцинации, паралич, расстройства зрения и движения) и подострый мозжечковый синдром (например атаксия, дизартрия, нарушение походки, нистагм, тремор), которые могут проходить после прекращения приема препарата.

Неизвестно: повышенная утомляемость или слабость, судороги, периферическая нейропатия вследствие интенсивной и/или длительной терапии метронидазолом, асептический менингит.

Нарушения со стороны органа зрения:

Очень редко: временные нарушения зрения, такое как диплопия, миопия, размывчатое изображение, снижение остроты зрения, изменения в восприятии цветов;

Неизвестно: оптическая нейропатия/неврит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко: повышение уровней печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, щф), холестатический или смешанный гепатит и поражение клеток печени (гепатоцитов), иногда с желтухой; сообщалось о случаях печеночной недостаточности, которая нуждалась в трансплантации печени у пациентов, которые лечились метронидазолом и другими антибиотиками.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень редко: кожная сыпь, гнойничковые высыпания, приливы с гиперемией, зуд.

Неизвестно: полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Очень редко – миалгия, артралгия.

Со стороны почек и органов мочеиспускания:

Очень редко: потемнение мочи (за счет метаболизма метронидазол).

Желудочно-кишечные нарушения:

Неизвестно: нарушение вкуса, воспаление слизистой оболочки полости рта, металлический привкус, обложенный язык, тошнота, рвота, запор, желудочно-кишечные расстройства, такие как боль в эпигастральной области и диарея, сухость во рту, снижение аппетита, боль в животе и спазмы.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Очень часто: влагалищные выделения,

Часто: вагинит, вульвовагинальное раздражение, дискомфорт в области малого таза.

Нечасто: чувство жажды.

Редко: жжение во влагалище, зуд, раздражение, боль в желудке, высыпания.

Неизвестно: местное раздражение и гиперчувствительность, контактный дерматит.

Названные нежелательные реакции наблюдаются редко, поскольку концентрация метронидазола в крови при интравагинальном введении является невысокой.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>



4.9 Передозировка

Данные относительно передозировки при интравагинальном применении метронидазола

отсутствуют. После введения во влагалище метронидазол может всасываться в количествах, достаточных для того, чтобы вызывать системные эффекты.

Симптомы: тошнота, рвота, боль в животе, диарея, генерализованный зуд, металлический привкус во рту, двигательные нарушения (атаксия), головокружение, парестезии, судороги, периферическая невропатия (в т.ч. после продолжительного применения в высоких дозах), лейкопения, потемнение мочи.

Лечение: при случайном приеме внутрь при необходимости может быть произведено промывание желудка. Специального антидота не существует. Рекомендуется симптоматическая и поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противомикробные препараты и антисептики, применяемые в гинекологии. Производные имидазола.

Код АТХ: G01AF20

Лименда – комбинированный противомикробный препарат, действие которого обусловлено входящими в состав метронидазолом и миконазолом.

Механизм действия

Метронидазол, 2-Метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-этанол, является протипротозойным и антибактериальным средством, которое эффективно в отношении нескольких инфекций, вызванных анаэробными бактериями и простейшими, такими как *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, и анаэробными бактериями, включая анаэробные стрептококки. Нитрогруппа молекулы служит акцептором электронов, встраивается в дыхательную цепь простейших и анаэробов (конкурирует с электрон транспортирующими белками - флавопротеинами и др.) и нарушает дыхательные процессы, вызывая гибель клеток. У некоторых видов анаэробов обладает способностью подавлять синтез ДНК и вызывать ее деградацию.

Миконазола нитрат, является противогрибковым средством, синтетическим производным от имидазола, обладает широким спектром активности и особенно эффективен против патогенных грибов, включая *Candida albicans*. Кроме того, миконазола нитрат воздействует на грамположительные бактерии. Миконазол проявляет свое действие через синтез эргостерола в цитоплазматической мембране. Миконазола нитрат изменяет проницаемость грибковой клетки видов *Candida* и подавляет утилизацию глюкозы *in vitro*.

Миконазола нитрат и метронидазол не имеют синергических и антагонистических эффектов.

5.2. Фармакокинетические свойства

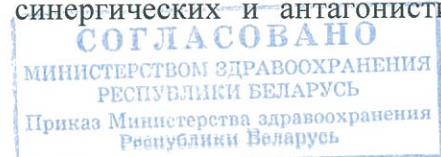
Распределение

Метронидазол. Проникает в ткани и жидкости тела, включая желчь, кости, молочные железы, грудное молоко, церебральные абсцессы, спинномозговую жидкость, печень и печеночные абсцессы, слюну, семенную жидкость и вагинальный секрет, и достигает концентраций, подобных тем, что есть в плазме. Он преодолевает плацентарный барьер и быстро проникает в кровоток плода. С белками плазмы крови связывается не более 20%. Объем распределения составляет 0,25-0,85 л/кг.

Миконазола нитрат. Связывание с белками плазмы крови составляет 90-93 %. Его проникновение в спинномозговую жидкость низкое, но он широко распространяется в других тканях. Объем распределения составляет 1400 л.

Метаболизм

Метронидазол. Метаболизируется печенью путем окисления, гидроксильный метаболит является активным. Основные метаболиты метронидазола, гидроксильные и метаболиты уксусной кислоты, выделяющихся с мочой. Гидроксильный метаболит имеет 30 %



биологической активности метронидазола.

Миконазола нитрат. Метаболизируется в печени. Определяются два неактивных метаболита (2,4-дихлорофенил - 1 Н имидазол этанол и 2,4-дихлоромигдалева кислота).

Выведение

Метронидазол. Период полувыведения составляет 6-11 часов. Примерно 6-15 % дозы метронидазола выводится с калом, 60-80 % не изменяется и выводится с мочой, как и его метаболиты. Примерно 20 % метронидазола выводится с мочой в неизмененном виде.

Миконазола нитрат. Период полувыведения составляет 24 часа. Менее 1 % выводится с мочой. Примерно 50 % выводится с калом, обычно в неизмененном виде.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные в результате фармакологических исследований, исследований токсичности при многократных дозах, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной токсичности, показывают, что особой опасности для человека нет.

В исследовании *in vitro* активные вещества данной комбинации (миконазол и метронидазол) не показали синергического или антагонистического действия в отношении *Candida albicans*, *Streptococcus* (Lancefield группа B), *Gardnerella vaginalis* и *Trichomonas vaginalis*.

Для оценки острой токсичности у крыс (особей женского пола) использовали комбинацию метронидазола 750 мг и миконазола нитрата 200 мг, введенную интравагинально.

Влияние данной комбинации на слизистую оболочку было изучено в исследованиях на собаках. Было показано, что такая комбинация не вызывает раздражения слизистой оболочки влагалища и не вызывает каких-либо изменений клинических, биохимических и гематологических показателей. В этом же исследовании было установлено, что комбинация миконазола и метронидазола не вызывает местные или системные токсические эффекты.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ.

Витепсол S55.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

7 суппозиторий в блистере из ПВХ/ПЭВД.

1 или 2 блистера вместе с упаковкой напальчников (7 или 14 штук соответственно) и листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.



Остатки лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

«WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.», Turkey.

15 Temmuz Mah., Cami Yolu Cad. No. 50, Gunesli, Bagcilar, Istanbul, Turkey.

«УОРЛД МЕДИЦИН ИЛАЧ САН. ВЕ ТИДЖ А.Ш.», Турция.

15 Теммуз Мах., Джамии Йолу Джад. № 50, Гюнешли, Багджылар, Стамбул, Турция.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лименда доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.rceth.by.

