

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Цервугід (Cervugid)

Склад:

діючі речовини: хлорамфенікол, метронідазол, ністатин, гідрокортизону ацетат;

1 песарій містить хлорамфеніколу 200 мг, метронідазолу 500 мг, ністатину 660 000 МО, гідрокортизону ацетату 15 мг;

допоміжна речовина: вітепсол Н15.

Лікарська форма. Песарії.

Основні фізико-хімічні властивості: песарії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, у розрізі однорідні, жовтого кольору, без запаху.

Фармакотерапевтична група. Антисептики та протимікробні препарати для лікування гінекологічних захворювань. Похідні імідазолу та кортикостероїди.

Код АТХ **G01BF**.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Хлорамфенікол – антибіотик широкого спектра дії. Його дія обумовлена інгібуванням синтезу мікробного білка через зв'язування із 50S субодинамиціями рибосом мікробної клітини, отже, відбувається припинення розвитку пептидного ланцюга.

Метронідазол – це похідне 5-нітроімідазолу. Метронідазол чинить антипротозойну та антибактеріальну дію щодо анаеробних бактерій. Механізм дії полягає у тому, що у бактеріальній клітині нітрогрупа метронідазолу перетворюється у гідроксиламінову з утворенням активного цитотоксичного метаболіту, що порушує реплікацію ДНК, таким чином спричиняючи загибель бактеріальної клітини

Ністатин – це полієновий антибіотик, особливо активний до дріжджеподібних грибів роду *Candida spp.* Механізм дії ністатину полягає в тому, що він порушує проникність мембран клітин грибів, що викликає призупинення їх життєдіяльності та, в першу чергу, розмноження. Відбувається це за рахунок того, що ністатин за своєю будовою має схильність до стеролів клітинної мембрани грибів. У результаті клітина гриба руйнується під впливом високого осмотичного тиску поза неї, якому мембрани більше не можуть чинити опір.

Гідрокортизону ацетат належить до групи глюкокортикостероїдів природного походження. Дія гідрокортизону ацетату опосередкована через специфічні внутрішньоклітинні рецептори. Глюкокортикоїди, в тому числі гідрокортизону ацетат, є агоністами мінералокортикоїдних рецепторів.

Фармакодинамічні ефекти та/або фармакодинамічна/фармакокінетична взаємодія

Хлорамфенікол чинить у більшості випадків бактеріостатичну дію. Пригнічувальна концентрація *in vitro* становить 0,2-0,5 мкг/мл для більшості грамнегативних бактерій та 1-10 мкг/мл для більшості грампозитивних.

Метронідазол чинить бактерицидну, трихомонацидну та амебоцидну дію. *In vitro* за 24 години він вбиває *E. Histolytica* в концентраціях 1-2 мкг/мл та *T. Vaginalis* в концентраціях 2,5 мкг/мл. *In vivo* ефективний до мобільних трофозоїтів та менш ефективний до оболонки амеби.

Ністатин чинить фунгістатичну або фунгіцидну дію (залежної від концентрації) *in vitro* мінімальна інгібуюча концентрація для *Candida Albicans* та інших чутливих грибів/дріжджів становить 1,56-6,25 мкг/мл.

Гідрокортизон чинить протизапальну дію та затримує воду. Це попереджає ексудативні процеси, зменшує клітинну інфільтрацію, це зменшує дилатацію капілярів та пригнічує проліферацію.

Механізм резистентності

У разі грамнегативних бактерій (*E. Coli*, *H. Influenzae* і т.п.) стійкість до хлорамфеніколу, як правило, опосередкована плазмідами та обумовлена конститутивною ацетилтрансферазою. Резистентність

передається внутрішньовидовою та міжвидовою кон'югацією та має багатосторонній характер (більш стійка до хлорамфеніколу кишкова паличка стає стійкою до стрептоміцину, тетрацикліну та сульфаміду). Стійкість грампозитивних бактерій (*S. Aureus*) обумовлена ацетилтрансферазою, але фермент неконститутивний, його формування індукується в присутності антибіотика. Резистентність може також спостерігатися внаслідок зменшення проникності мембрани мікроорганізмів (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*). Встановлений взаємозв'язок між резистентністю *Trichomonas vaginalis* до метронідазолу на клітинному рівні ферредоксину. У резистентних штамів рівень ферредоксину зменшується внаслідок послаблення експресії генів, механізм адаптації викликаний частим застосуванням метронідазолу. Стійкість до ністатину є рідким явищем, механізм полягає в модифікації структури мембрани ергостеролу зі зменшенням спорідненості з мембраною стеролу і зниженням пошкодження мембрани.

Спектр дії

Хлорамфенікол має широкий спектр дії:

-грамнегативні бактерії: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Haemophilus influenza*, *Salmonella spp.*, *Brucella spp.* та ін.;

-грампозитивні коки (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitides*);

-рикетсії (*Rickettsia spp.* та ін.);

-*Chlamydia spp.*

Pseudomonas aeruginosa, стійкі до хлорамфеніколу.

Метронідазол активний до ряду анаеробних мікроорганізмів або факультативно анаеробних мікроорганізмів:

-найпростіші анаероби/факультативні анаероби *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*;

-грамнегативні анаеробні бактерії *Bacteroides spp.*, *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis*;

-грампозитивні анаеробні бактерії: *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*

Ністатин має відносно вузький спектр дії, включаючи дріжджі та гриби, що беруть участь у поверхневому мікозі: *Candida albicans* та інші види *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium audouini*, *Epidermophyton spp.*, *Tricophyton spp.*; деякі штами *Candida giabrata* відносно стійкі до ністатину.

Ефективність та безпека

Виявилося, що хлорамфенікол, метронідазол і ністатин як монотерапія або у комбінації у разі застосування шляхом вагінального введення є ефективними та безпечними при лікуванні шийно-вагінальних інфекцій. Дослідження було проведено за участю 500 пацієнтів віком від 15 до 85 років, які вводили один песарій препарату кожної доби протягом 12 днів, потім лікування повторювалося ще два рази з 7-денною перервою між лікувальними періодами. Після курсу лікування у 98 % випадків у період ремісії спостерігалися суб'єктивні місцеві симптоми (подразнення, печіння, дизурія, диспареунія, болі в ділянці таза), у 95% випадках у період ремісії білі були основними симптомами. У більшості випадків після лікування було зареєстровано нормалізацію результатів цитотестів, таких як ASCUS, LSIL або AGUS.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Відповідно до фармакокінетичних досліджень, системне всмоктування після вагінального введення 200 мг хлорамфеніколу, що міститься в одному песарії Цервугіду, було менше ніж 1%. Підраховано, що системна біодоступність у цьому випадку нижче 1%. Середнє значення C_{max} становить 74,67 нг/мл, T_{max} - в середньому 18 годин.

Результати інших досліджень показали, що після перорального введення хлорамфеніколу в дозі 15 мг/кг біодоступність становить 75 - 90 %, значення C_{max} становить 10 - 20 нг/мл та T_{max} - 2 - 3 години.

Відповідно до фармакокінетичного дослідження системна абсорбція після вагінального введення 500 мг метронідазолу становить 25 %. Середнє значення C_{max} становить 21,24 нг/мл, T_{max} - 6 годин.

Результати інших досліджень показали, що після вагінального введення метронідазолу в дозі 500 мг C_{max} становить 1900 нг/мл та T_{max} становить 7,7 години. Відносна біодоступність (у порівнянні з пероральним введенням) становить 25 %.

Системна абсорбція після вагінального введення 15 мг гідрокортизону, що міститься в одному песарії, практично дорівнює нулю.

Ністатин не всмоктується через слизову оболонку.

Розподіл

Хлорамфенікол є жиророзчинною речовиною, розподіляється в тканинах добре. Легко переходить до спинномозкової рідини та у центральну нервову систему, де досягає концентрації, подібної концентрації в плазмі. Об'єм розподілу становить 0,6 - 1,0 л/кг.

Метронідазол зв'язується з білками плазми у кількості 5-20%. Об'єм розподілу є значним, приблизно 40 л (що відповідає 0,65 л/кг). Розподіл відбувається швидко, досягаючи концентрації, подібної плазмовій концентрації, в легенях, нирках, печінці, шкірі, жовчі, спинномозковій рідині, головному мозку, слині, спермі, вагінальних виділеннях, абсцесах.

Метаболізм

Хлорамфенікол метаболізується до неактивних сполук, головним чином шляхом глюкуронідації в печінці. Метаболізм відбувається головним чином у печінці: утворюються два некон'юговані окислені активні метаболіти (5-30 % активності). Період напіввиведення ($T_{1/2}$) становить 8-11 годин.

Виведення

Хлорамфенікол виводиться в основному в неактивній формі з сечею (90%) та меншою мірою – в активній формі. Мала частина дози виводиться з жовчю.

Метронідазол виводиться в невеликій кількості з фекаліями. Метронідазол та продукти окислення в основному виводяться з сечею у кількості, яка приблизно становить 35-65 % введеної дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування вагініту та цервіциту, спричинених грам-позитивними або грам-негативними аеробними та анаеробними бактеріями (в тому числі *Clostridium spp.*).
 - Лікування вагініту і цервіциту, спричинених вагінальною трихомонадою (*Trichomonas vaginalis*) в поєднанні з іншими видами мікроорганізмів.
 - Лікування вагініту і цервіциту, спричинених *Mycoplasma spp.* або *Chlamydis spp.* в поєднанні з іншими видами мікроорганізмів.
 - Лікування грибового вагініту, спричинених *Candida spp.* в поєднанні з іншими видами мікроорганізмів.
 - Лікування змішаних вагінітів, спричинених поєднанням бактерій, *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp.* та *Mycoplasma spp.* або *Chlamydia spp.*.
 - Профілактика вагініту та цервіциту у пацієнтів, які проходять системне лікування імунодепресантами, цитостатиками або кортикостероїдами, та у пацієнтів, які отримують променевою терапією.
 - Профілактика вагініту та цервіциту у пацієнтів, які будуть піддаватися оперативному або діагностичному втручання в ділянці статевих органів (гістросальпінгографія, гідротурбація, внутрішньоматкова біопсія тощо).
 - Лікування патогенної флори до відбору проб мазка для цитотесту Vabes-Papanicolaou з метою уточнення мікроскопічного поля та поліпшення інтерпретації цитотесту.
- Цервугід рекомендований для дорослих. У разі необхідності його можна застосовувати підліткам.

Противоказання.

- Гіперчутливість до будь-яких діючих речовин та допоміжної речовини.
- Гостра печінкова або ниркова недостатність.
- Тяжкі гематологічні порушення.
- Вагітність та період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дисульфірам. Повідомляли про випадки психотичних реакцій (делірій, сплутаність свідомості) у пацієнтів, які приймали одночасно метронідазол і дисульфідам.

Алкоголь. Не слід вживати алкогольні напої та приймати препарати, які містять алкоголь, під час лікування та протягом принаймні ще одного дня після його закінчення через можливе виникнення дисульфірамоподібної реакції (ефект Антабуса) (відчуття жару, почервоніння обличчя, блювання, тахікардія) (див. розділ «Особливості застосування»).

Бусульфан. Метронідазол може підвищувати рівні бусульфану у плазмі, що може призвести до значного токсичного впливу бусульфану.

Пероральна терапія антикоагулянтами (наприклад, варфарином). Посилення антикоагулянтної дії та підвищений ризик кровотеч, спричинений зменшенням печінкового катаболізму. У разі одночасного застосування слід частіше контролювати протромбінний час і коригувати антикоагулянтну терапію протягом лікування метронідазолом.

Солі літію. Рівень літію у плазмі при прийомі метронідазолу може збільшуватись. Необхідно перевіряти концентрації у плазмі літію, креатиніну та електролітів у пацієнтів, які приймають літій та метронідазол одночасно.

Циклоспорин. Існує ризик підвищення рівнів циклоспорину в сироватці крові. Якщо препарати необхідно приймати одночасно, слід ретельно контролювати рівні циклоспорину та креатиніну.

Фенітоїн або фенобарбітал. Спричиняє зниження рівнів метронідазолу у плазмі крові.

5-фторурацил. Метронідазол може підвищувати концентрацію 5-фторурацилу в плазмі, чим спричиняє підвищення його токсичних ефектів.

Особливості застосування.

При наявності гематологічних порушень або у разі тривалого лікування рекомендується періодично проводити аналіз крові, особливо лейкограму. Хоча про такі реакції не повідомлялося, але будь-яке потенційне падіння еритроцитів, лейкоцитів та/або тромбоцитів вимагає припинення лікування.

У разі тривалого лікування необхідно слідкувати за побічними реакціями, такими як центральна або периферійна невропатія (парестезії, атаксія, запаморочення, судомні напади). Хоча про такі реакції не повідомлялося, але лікування повинно бути припинено, якщо є прояви атаксії, запаморочення або сплутаність свідомості.

У разі гострих, хронічних або таких, що розвиваються, центральних та периферійних неврологічних розладів лікарський засіб необхідно застосовувати з обережністю через ризик загострення неврологічних розладів.

Навіть при тому, що системна абсорбція метронідазолу та хлорамфеніколу в препараті ослаблена, щоб запобігти можливості виявлення потенційних дисульфірамоподібних реакцій, пацієнтів потрібно попередити про припинення прийому етилового спирту та лікарських засобів, що містять етиловий спирт, під час лікування та протягом 48 годин з моменту припинення лікування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується призначати більше 2-3 лікувальних курсів на рік.

При застосуванні препарату одночасно з презервативами або вагінальними діафрагмами може зростати ризик розриву латексу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Потенційний ризик для людини невідомий. Цервугід не слід застосовувати під час вагітності.

Годування груддю

Немає інформації щодо кількісної оцінки екскреції активних речовин Цервугіду в грудне молоко.

Рекомендується уникати введення лікарського засобу жінкам, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Цервугід не впливає на здатність керувати автотранспортом або іншими автоматизованими системами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована добова доза для всіх терапевтичних показань – по 1 песарію на добу (вводиться ввечері, перед сном). Тривалість лікування становить 7 днів. У разі виразкового цервіциту курс повторювати 1 або 2 рази доти, доки є рубці, з перервою в 7 днів між періодами застосування.

У разі вагітиту та цервіциту, спричинених тяжкими запальними захворюваннями інфекційного походження (тазове венозне повнокров'я, метроаднексит, пельвіоперитоніт), цілком можливе за рекомендацією лікаря застосування Цервугіду з антибіотиками.

Діти та підлітки.

Цервугід не застосовується для лікування дітей віком до 14 років.

Введення.

Спосіб введення: вагінально.
Кожний песарій вводять глибоко в піхву.

Діти.

Цервугід застосовують для лікування дітей віком від 14 років.

Передозування.

Про випадки передозування не повідомлялося.

Побічні реакції.

Після введення першої дози можуть проявлятися: еритема, місцеве відчуття печіння.

Місцеві реакції: інколи печіння, біль, свербіж, подразнення слизової оболонки піхви.

Системні ефекти: як і при будь-якому місцевому застосуванні, можлива абсорбція незначної кількості препарату.

Шлунково-кишковий тракт: нудота, діарея, біль переймоподібного характеру у нижній частині живота, біль в епігастрії, блювання, запалення слизової оболонки ротової порожнини, смакові розлади, анорексія; надзвичайно рідко – випадки панкреатиту, які мають оборотний характер.

Центральна нервова система: периферична сенсорна нейропатія; головний біль, судоми, запаморочення; енцефалопатія (наприклад сплутаність свідомості) та підгострий мозочковий синдром (наприклад атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), які можуть минати після припинення прийому препарату, психотичні розлади, у тому числі сплутаність свідомості, галюцинації.

Порушення з боку органів зору: тимчасові порушення зорових функцій, такі як диплопія, міопія.

Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, відчуття печіння піхви, почервоніння шкіри, кропив'янка; пустульозний висип, атрофія підшкірної клітковини, еритема, сухість.

Порушення з боку імунної системи: пропасниця, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія (при поєднанні тривалого місцевого лікування препаратом з пероральним застосуванням метронідазолу), агранулоцитоз, нейтропенія та тромбоцитопенія.

Гепатобіліарні розлади: відхилення від норми тестів функції печінки, які мають оборотний характер; холестатичний гепатит.

Під час лікування сеча може набувати червоно-коричневого забарвлення, що зумовлено присутністю розчинних у воді пігментів, які є продуктом метаболізму метронідазолу

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 6 песаріїв у блістері, по 2 блістери у пачці картонній

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ес.Сі. ІРКОН С.Р.Л./S.C. IRCON S.R.L.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Каля Кішінеулуй, №6, м. Ясси, 700181, Румунія **tr. Calea Chisinaului** nr. 6, Iasi, 700181, Romania.

Заявник.

ТОВ «Імуноген-Україна»

Місцезнаходження заявника.

Україна, 03150, м. Київ, вул. Предславинська, 43/2