

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CERVUGID ovule

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ovul conține cloramfenicol 200 mg, metronidazol 500 mg, nistatină 660000 U.I., acetat de hidrocortizon 15 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Ovul

Ovule de formă ovoidă, cu suprafața netedă, de culoare galbenă.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

- Tratamentul vaginitelor și cervicitelor produse de bacterii aerobe și anaerobe (inclusiv Clostridium spp.), Gram-pozitiv sau Gram-negativ
- Tratamentul vaginitelor și cervicitelor produse de Trichomonas vaginalis în asociere cu alte tipuri de microorganisme;
- Tratamentul vaginitelor și cervicitelor produse de Mycoplasma spp. sau Chlamydia spp. în asociere cu alte tipuri de microorganisme;
- Tratamentul vaginitelor micotice produse de Candida spp. în asociere cu alte tipuri de microorganisme;
- Tratamentul vaginitelor mixte, produse de asocierea de bacterii, Trichomonas vaginalis, Candida spp și Mycoplasma spp. sau Chlamydia spp;
- Profilaxia vaginitelor și cervicitelor în cazul pacientelor aflate sub tratament sistemic cu imunosupresoare, citostatice sau corticosteroizi și în cazul pacientelor supuse radioterapiei;
- Profilaxia vaginitelor și cervicitelor în cazul în care pacientele urmează a fi supuse unor intervenții chirurgicale sau exploratorii în sfera genitală (histero-salpingografie, hidrotubație, biopsie de endometru, etc.);
- Tratamentul florei patogene înainte de recoltarea frotiului pentru citotestul Babeș-Papanicolau, în vederea clarificării câmpului microscopic și îmbunătățirea interpretării citotestului;

CERVUGID, ovule este indicat la femeile adulte. Dacă este necesar, poate fi administrat și la adolescente.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Pentru toate indicațiile terapeutice, doza zilnică recomandată este de un ovul, administrat seara, înainte de culcare. Durata tratamentului este de 12 zile.

În cazul cervicitelor ulcerate tratamentul se va repeta de 1-2 ori, până la cicatrizarea acestora, cu o pauză de 7 zile între perioadele de administrare.

În cazul cervicitelor și vaginitelor însoțite de afecțiuni inflamatorii severe de cauză infecțioasă (congestii pelvine, metroanexite, pelvipertonite), CERVUGID ovule se va asocia cu antibiotice administrate sistemic la indicația medicului curant.

### Copii și adolescenți

CERVUGID, ovule nu prezintă utilizare relevantă la copii sub 14 ani.

Dacă este necesară administrarea la adolescenți, dozele sunt aceleași ca în cazul adulților.

### Mod de administrare

Calea de administrare: vaginală;

Fiecare ovul se introduce profund în vagin.

## 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică sau renală severă;

Afecțiuni hematologice severe;

Sarcină și alăptare;

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul existenței unor antecedente de tulburări hematologice și/sau tratament prelungit, se recomandă efectuarea periodică de teste sanguine, în special controlul hemoleucogramei. Deși nu s-au raportat astfel de reacții în cazul acestui medicament, orice eventuală scădere a numărului de hematii, leucocite sau și trombocite impune oprirea tratamentului.

În cazul tratamentului prelungit trebuie urmărită apariția reacțiilor adverse de tip neuropatie centrală sau periferică (parestezii, ataxie, vertij, crize convulsive). Deși nu s-au raportat astfel de reacții în cazul acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției manifestărilor de tip ataxie, vertij sau confuzie.

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacientele cu afecțiuni neurologice centrale și periferice severe, cronice sau evolutive, datorită riscului de agravare al tulburărilor neurologice.

Deși absorbția sistemică a metronidazolului și cloramfenicolului din medicament este redusă, pentru a preveni eventualitatea apariției reacțiilor de tip disulfiram, pacientele trebuie avertizate să nu consume alcool etilic sau medicamente care conțin alcool etilic în timpul tratamentului și timp de 48 de ore după întreruperea tratamentului. (vezi pct 4.5).

Nu se recomandă administrarea a mai mult de 2-3 cure de tratament pe an.

Utilizarea simultană a prezervativului sau a diafragmei cu CERVUGID ovule poate crește riscul ruperii dispozitivului contraceptiv.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile de stabilitate efectuate pentru produsul CERVUGID ovule, pentru o perioadă de până la 24 de luni, nu au evidențiat existența unor interacțiuni de tip chimic sau și fizico-chimic între substanțele active ale acestuia, care să influențeze absorbția sau și eficacitatea. Determinările cantitative ale celor patru substanțe active (cloramfenicol, metronidazol, nistatină și acetat de hidrocortizon) efectuate conform studiilor de stabilitate la 6 luni, 12 luni, 18 luni și 24 de luni nu au evidențiat modificări calitative sau cantitative ale acestor substanțe.

Nu s-au evidențiat interacțiuni de ordin farmacocinetic între substanțele active ale CERVUGID ovule la nivel de absorbție, precum nici la nivel de transport, distribuție, biotransformare sau eliminare.

Absorbția sistemică a substanțelor active din CERVUGID ovule este redusă, riscul manifestării interacțiunilor de ordin farmacocinetic sau/și farmacodinamic dintre acestea și alte substanțe medicamentoase fiind nesemnificativ.

În scop preventiv, trebuie ținut cont de următoarele considerații:

- nu se recomandă administrarea disulfiramului în timpul tratamentului cu CERVUGID ovule (asocierea disulfiramului cu metronidazolul poate duce la apariția unor reacții de tip psihotic – accese delirante, stări confuzionale), precum nici consumul de alcool etilic sau medicamente care conțin alcool etilic (metronidazolul și cloramfenicolul au efect de tip disulfiram (antalcool) – senzație de căldură, eritem facial, vărsături, tahicardie) (vezi pct. 4.4.);
- nu se recomandă administrarea de CERVUGID ovule în timpul tratamentului cu busulfan (metronidazolul poate determina creșterea concentrației plasmatice a busulfanului, ducând la creșterea efectelor toxice ale acestuia);
- sunt necesare precauții în cazul administrării CERVUGID ovule în timpul tratamentului cu:
  - anticoagulante orale (de tipul warfarinei) (metronidazolul și cloramfenicolul inhibă metabolizarea acestora la nivel hepatic, ducând la creșterea concentrațiilor plasmatice și a efectului și implicit a riscului de apariție a hemoragiilor; se recomandă măsurarea mai frecventă a timpului de protrombină și INR și eventual ajustarea dozei de anticoagulant în timpul administrării de metronidazol și/sau cloramfenicol și 8 zile după întreruperea acesteia; nu există interacțiuni în cazul heparinei);
  - săruri de litiu (metronidazolul poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale litiului; în timpul administrării de metronidazol se recomandă monitorizarea creatininemiei și a concentrațiilor plasmatice ale litiului și electroliților);
  - ciclosporină (metronidazolul poate determina creșterea concentrației plasmatice a ciclosporinei; se recomandă monitorizarea creatininemiei și a concentrației plasmatice a ciclosporinei);

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare și fetale, nașterii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. CERVUGID ovule nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

##### Alăptarea

Nu există date privind evaluarea cantitativă a excreției substanțelor active din CERVUGID ovule în laptele matern. În funcție de importanța tratamentului pentru mamă, se recomandă fie evitarea administrării, fie întreruperea tratamentului.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

CERVUGID ovule nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Riscul apariției reacțiilor adverse este neglijabil, datorită absorbției sistemice reduse a substanțelor active.

În special în cazul tratamentului prelungit, dar și după administrarea primei doze, pot să apară eritem, senzație de arsură locală, prurit.

Tipuri de reacții adverse	Mai puțin frecvente (> 1/1000 și < 1/100)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, senzație de arsură locală, eritem

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antiinfecțioase și antiseptice ginecologice, Antiinfecțioase/antiseptice în combinație cu corticosteroizi, Antibiotice și corticosteroizi, codul ATC: G01BA

#### **Mecanisme de acțiune**

Cloramfenicolul este activ pe o serie de microorganisme aerobe și are cu spectru de acțiune larg.

Acțiunea se datorează inhibării sintezei proteinelor microbiene, prin fixare de subunitatea 50 S a ribozomilor bacterieni, oprind formarea lanțurilor peptidice.

Metronidazolul este un chimioterapic de sinteză, derivat de 5-nitroimidazol. Pătrunde în celule prin difuziune, iar apoi este activat printr-un proces de reducere enzimatică propriu microorganismelor anaerobe. Se formează compuși intermediari reactivi labili, care acționează prin afectarea structurii ADN-ului, proteinelor și membranelor.

Nistatina este un antibiotic polienic activ mai ales față de levurile aparținând genului -Candida spp.

Acțiunea este datorată legării de steroli membranei celulare, cu permeabilizarea acesteia.

Acetatul de hidrocortizon este un glucocorticoid derivat de la cortizon, acțiunea sa fiind mediată de receptorii pentru glucocorticoizi. Glucocorticoizii, incluzând acetatul de hidrocortizon, sunt agoniști și pentru receptorii mineralocorticoizi.

#### **Efecte farmacodinamice și/sau relații PK/PD**

Cloramfenicolul are în majoritatea cazurilor acțiune bacteriostatică. Concentrațiile inhibitorii *in vitro* sunt de 0,2-0.5 μg/ml pentru majoritatea germenilor Gram-negativi și 1-10 μg/ml pentru majoritatea celor Gram-pozitivi.

Metronidazolul are acțiune bactericidă/trichomonacidă/amoebicidă. *In vitro* omoară în decurs de 24 ore *E. histolytica*, la concentrații de 1-2 μg/ml și *T. vaginalis* la concentrații de 2,5 μg/ml. *In vivo* este foarte eficace asupra trofozoizilor mobili, mai puțin asupra chisturilor amoebiene.

Nistatina are acțiune fungistatică sau fungicidă (în funcție de concentrație). *In vitro*, concentrația minimă inhibitorie în cazul *Candida albicans* și al altor fungi/levuri sensibili/e se situează în intervalul 1,56 – 6,25 μg/ml.

Hidrocortizonul are acțiune antiinflamatoare și de retenție hidrosalină. Împiedică procesul exudativ, micșorează infiltrația celulară, reduce dilatația capilară și inhibă proliferarea.

#### **Mecanismele rezistenței**

În cazul bacteriilor Gram-negative (*E. coli*, *H. Influenzae* etc.) rezistența la cloramfenicol este de obicei mediată plasmidic și se datorește unei acetiltransferaze constitutive. Rezistența de acest tip este transferabilă prin conjugare intra- și inter-specii și are caracter multiplu (majoritatea colibacililor rezistenți la cloramfenicol devin rezistenți și la streptomycină, tetraciclină și sulfamide). Rezistența

bacteriilor Gram-pozitive (*S. aureus*) se datorează unei acetiltransferaze, dar enzima nu este constitutivă, formarea ei fiind indusă de prezența antibioticului. Rezistența poate să apară și prin scăderea permeabilității membranei microorganismelor (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp.). S-a constatat existența unei corelații între rezistența tulpinilor de *Trichomonas vaginalis* la metronidazol și nivelul celular al ferredoxinei. În tulpinile rezistente nivelul ferredoxinei este redus, datorită unei expresii genice diminuate - un mecanism de adaptare indus de utilizarea frecventă a metronidazolului.

Rezistența la nistatină este foarte rară, mecanismul constând în modificări ale structurii ergosterolului membranar, cu reducerea afinității nistatinei pentru sterolii membranari și reducerea lezării membranare.

### **Spectre de acțiune**

Cloramfenicolul are un spectru de acțiune larg:

- bacili Gram-negativi: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* spp., *Brucella* spp., etc.;
- coci Gram-pozitivi: *Staphylococcus aureus* (inclusiv tulpinile secretoare de penicilinază), *Streptococcus* spp., etc.
- coci Gram-negativi: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*;
- rickettsii (*Rickettsia* spp., etc.)
- *Mycoplasma* spp.
- *Chlamydia* spp.

*Pseudomonas aeruginosa* este rezistent la cloramfenicol.

Metronidazolul este activ pe o serie de microorganisme anaerobe sau facultativ anaerobe:

- protozoare anaerobe/facultativ anaerobe: *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*;
- bacili Gram-negativi anaerobi: *Bacteroides* spp., *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis*;
- coci Gram-pozitivi anaerobi: *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.,

Nistatina are un spectru de acțiune relativ îngust, incluzând levuri și fungi implicați în micoze superficiale: *Candida albicans* și alte specii de *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium audouini*, *Epidermophyton* spp., *Tricophyton* spp.;

Unele tulpini de *Candida glabrata* sunt relativ rezistente la nistatină.

### **Eficacitate și siguranță**

Cloramfenicolul, metronidazolul și nistatina, ca monoterapie sau în asociere, după administrare pe cale vaginală, au dovedit a avea o eficacitate și siguranță acceptabilă în cazul tratamentului infecțiilor cervico-vaginale.

A fost întreprins un studiu observațional pe un lot de 500 de paciente cu vârstele cuprinse între 15 și 85 de ani, care și-au administrat câte un ovul de CERVUGID (cloramfenicol 200 mg, metronidazol 500 mg, nistatină 660000 U.I., acetat de hidrocortizon 15 mg) în fiecare seară, timp de 12 zile, apoi repetând tratamentul de 2 ori, cu pauze de 7 zile între perioadele de administrare. După cura de tratament, în 98 % din cazuri s-a înregistrat o remitere a manifestărilor subiective locale (iritație, senzație de arsură, disurie, dispareunie, dureri pelvine), iar în 95 % din cazuri o remitere a leucoreei – reprezentând principalul simptom obiectiv. În majoritatea cazurilor, după tratamentul cu CERVUGID ovule s-a înregistrat o normalizare a citotestului, atunci când acesta a fost ASCUS, LSIL sau AGUS.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Absorbție**

Absorbția sistemică după administrarea pe cale vaginală a 200 mg cloramfenicol conținut în CERVUGID ovule a fost mai mică de 1% conform studiului farmacocinetic. S-a estimat că biodisponibilitatea sistemică în acest caz este mai mică de 1%. Valoarea medie a  $C_{max}$  a fost de 74,67 ng/ml,  $T_{max}$  mediu fiind de 18 ore.

Rezultatele altor studii au evidențiat că după administrarea pe cale orală în doze de 15 mg/kg biodisponibilitatea cloramfenicolului a fost de 75-90 %, valorile  $C_{max}$  fiind de 10-20  $\mu$ g/ml, iar ale  $T_{max}$  fiind de 2-3 ore.

Absorbția sistemică după administrarea pe cale vaginală a 500 mg metronidazol conținut în CERVUGID ovule a fost de 25% conform studiului farmacocinetic. Valoarea medie a  $C_{max}$  a fost de 2124 ng/ml, iar a  $T_{max}$  de 16 ore.

Rezultatele altor studii au evidențiat că după administrarea pe cale vaginală a unei doze de 500 mg metronidazol valoarea  $C_{max}$  a fost de 1900 ng/ml iar  $T_{max}$  a fost de 7,7 ore. Biodisponibilitatea relativă, în comparație cu administrarea pe cale orală, a fost în acest caz de 25 %.

Absorbția sistemică după administrarea pe cale vaginală a 15 mg acetat de hidrocortizon conținut în CERVUGID ovule este practic nulă. Valorile plasmatice nu au putut fi cuantificate utilizând o metodă de analiză prin HPLC-MS.

Nistatina nu este absorbită prin mucoase.

### **Distribuție**

Cloramfenicolul este o substanță liposolubilă, distribuția sa tisulară fiind bună. Trece ușor în lichidul cefalo-rahidian și sistemul nervos central, unde realizează concentrații similare celor plasmatice.

Volumul aparent de distribuție în cazul cloramfenicolului este de 0,6 – 1,0 L/kg.

Metronidazolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 5-20 %. Volumul aparent de distribuție este semnificativ, de aproximativ 40 l (corespunzător la 0,65 L/kg). Distribuția este rapidă, atingându-se concentrații similare cu cele plasmatice în plămâni, rinichi, ficat, tegument, bilă, lichid cefalorahidian, creier, salivă, lichid seminal, secreții vaginale, abcese.

### **Metabolizare**

Cloramfenicolul este metabolizat la compuși inactivi, majoritar prin glucuronoconjugare hepatică.

Metronidazolul este metabolizat predominant hepatic, prin oxidare, rezultând doi compuși principali:

- un metabolit de tip „alcool”, cu grupare hidroxilică - metabolit principal, activitatea asupra microorganismelor anaerobe fiind de aproximativ 30 % din cea a metronidazolului, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 11 ore;

- un metabolit „acid”, în cantitate mică, având o activitate de aproximativ 5 % din cea a metronidazolului iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 8-10 ore.

### **Eliminare**

Cloramfenicolul este eliminat în urină în cea mai mare parte sub formă inactivă (90%) și în mai mică măsură sub formă activă. O mică parte din doza administrată este eliminată și prin bilă.

Metronidazolul este eliminat în mică măsură prin fecale. Eliminarea este predominant urinară, metronidazolul și metaboliții oxidați excretați prin urină reprezentând aproximativ 35-65% din doza administrată.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

S-a dovedit că metronidazolul are efect carcinogen la șoarece și șobolan. Studiile similare efectuate la hamster au avut rezultate negative, iar studii epidemiologice ample efectuate la om, nu au evidențiat un risc carcinogen crescut pentru om.

Metronidazolul s-a dovedit a avea efecte mutagene la bacterii, *in vitro*. În studii efectuate *in vitro*, pe celule de mamifer sau *in vivo*, la rozătoare și om, dovezile unui efect mutagen al metronidazolului au fost insuficiente.

S-a dovedit faptul că la șobolan, șoarece și iepure cloramfenicolul are un efect teratogen slab. La doze foarte mari, de 10-20 de ori mai mari efectul teratogen a crescut semnificativ.

Hidrocortizonul s-a dovedit a fi teratogen la hamster și șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Witepsol H15

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 folii termosudate din PVC-PE a câte 6 ovule

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

IRCON S.R.L., Str. Pinului nr. 9, Iași, 700109, România

Telefon: +40 332 409 746

Fax: +40 332 409 746

E-mail: [info@ircon.ro](mailto:info@ircon.ro)

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11752/2019/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .