

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

NEO-PENOTRAN® FORTE

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активни супстанции:

1 вагиторија содржи:

Метронидазол 750 mg

Миконазол нитрат 200 mg

Експципиенси:

За експципиенси, видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Вагиторија

Вагиторија со бело-жолтеникава боја, во форма на елипса

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Се употребува за лекување на кандидијален вулвовагинитис предизвикан од *Candida albicans*, при бактериска вагиноза предизвикана од анаеробни бактерии и *Gardnerella vaginalis*, при трихомонален вагинитис предизвикан од *Trichomonas vaginalis* и при мешани вагинални инфекции.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање/честота и времетраење на администрирање:

Да не се употребува без консултација со лекар.

Доколку од страна на лекарот не е поинаку препишано:

Една вагиторија се аплицира во вагината, навечер, во период од 7 дена. При повторливи инфекции, се препорачува апликација на една вагиторија, навечер, во период на 14 дена.

Не се препорачува апликација на Neo-Penotran® Forte за време на менструален циклус, поради намалена ефикасност на производот или потешкотии при аплицирање на лекот.

Начин на употреба

Само за интравагинална употреба. Neo-Penotran® Forte треба да се аплицираат во лежечка положба, длабоко во вагината.

Да не се голта или аплицира преку други начини на примена.

Дополнителни информации за специјални популации:

Ренална/хепатална инсуфициенција:

При ренална инсуфициенција, полуживотот на метронидазолот не се менува. Затоа, не е потребно намалување на дозата, но при сериозно нарушена ренална функција за која е потребна хемодијализа, треба да се направи приспособување на дозата.



При сериозно нарушена хепатална функција, може да дојде до попречување на клиренсот на метронидазол. Метронидазолот може да ги зголеми симптомите на енцефалопатија заради зголемени нивоа на плазма и затоа, треба внимателно да се користи кај пациенти со енцефалопатија. Дневната доза на метронидазол кај пациенти со хепатална енцефалопатија, мора да се намали на 1/3.

Педијатриска популација:

Да не се употребува кај деца помали од 12 години.

Геријатриска популација:

Кај постари лица над 65 години, се администрира истата доза како за возрасни.

4.3. Контраиндикации

Neo-Penotran® Forte не треба да се употребува:

- кај пациенти за кои се знае дека се пречувствителни на активните супстанции или на нивните деривати,
- кај пациенти што употребуваат алкохол за време на третманот или во период од 3 дена после третманот,
- кај пациенти што употребуваат дисулфирам за време на третманот или во период од 2 недели,
- за време на првото тромесечје од бременоста,
- кај бремени жени што имаат трихоманален вагинитис во првото тромесечје,
- во случаи на порфирија, епилепсија, сериозни нарушувања на функцијата на црниот дроб.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Пациентите треба да се советуваат да не консумираат алкохол за време на терапијата и уште 3 дена по завршувањето на терапијата, заради можноста од реакција слична на дисулфирам.

Големи дози и долгорочно употреба на метронидазол може да предизвика периферна невропатија и конвулзија поради системска употреба.

Не треба да се употребува кај млади лица (девојки) што не се сексуално зрели.

Вагиториите не смеат да се употребуваат со контрацептивни дијафрагми и презервативи, бидејќи овулата може да дојде во реакција со гумата.

За време на третманот, истовремено не треба да се употребува други вагинални производи (на пр. тампони, промивки и спермициди).

Сексуални партнери со *Trichomonas vaginalis*, исто така, треба истовремено да се третираат.

4.5. Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Заради апсорпција на метронидазолот, може да се забележат следните интеракции доколку се употребуваат истовремено со лековите наведени подолу.

Алкохол: Интолеранција на алкохол (реакција слична на дисулфирам).



Амиодарон: зголемување на ризикот од кардиотоксичност (продолжување на QT, торсади де тони, срцев удар)

Астемизол и терфенадин: метронидазолот го инхибира метаболизмот на тие лекови и ја зголемува нивната концентрација во плазмата,

Карбамазепин: зголемување на концентрацијата на карбамазепин во крвта,

Циметидин: зголемување на нивото на метронидазол во крвта и ризик од невролошки несакани дејства,

Циклоспорин: зголемување на ризикот од токсичност на циклоспорин,

Дисулфирам: последици поврзани со централниот нервен систем (на пр. психотични реакции),

Литиум: зголемување на нивото во крвта и литиумска токсичност,

Фенитоин: зголемување на нивото на фенитоин во крвта, намалување на нивото на метронидазол во крвта,

Фенобарбитал: намалување на нивоата на метронидазол во крвта,

Флуорорацил: зголемување на нивото во крвта и токсичност од флуорорацил,

Орални антикоагуланти: зголемување на антикоагулантниот ефект,

За време на третманот со метронидазол, забележано е мешање со нивото на ензими во црниот дроб, глукоза (метод хексокиназа), теофилин и прокаинамид.

Поради апсорпција на миконазол нитратот, може да се забележат следните интеракции доколку се употребува истовремено со лековите наведени подолу:

Аценокумарол, анинсиндион, дикумарол, фениндион, фенпрокомон, варфарин: го зголемуваат ризикот од крвавење,

Астемизол, цисаприд и терфенадин: : миконазолот го инхибира метаболизмот на тие лекови и ја зголемува нивната концентрација во плазмата,

Карбамазепин: намалување на метаболирањето на карбамазепин,

Циклоспорин: зголемување на ризикот од циклоспорин (ренална инсуфициенција, холестаза, парастезија),

Фентанил: зголемување или продолжено дејство на опииди (депресија на ЦНС, респираторна депресија),

Фенитоин и фосфенитоин: зголемување на ризик од токсичност со фенитоин (атаксија, хиперлексија, нистагмус, тремор),

Глимепирид: хипогликемија,

Оксибутинин: зголемување на концентрацијата во плазмата или изложеност на оксибутинин како резултат на инхибиција на метаболизмот на оксибутинин (сува уста, констипација, главоболка),

Оксикодон: зголемување на концентрацијата на оксикодон во плазмата и намалување на клиренсот.

Пимозид: зголемување на ризикот од кардиотоксичност (продолжување на QT, торсади де тони, срцев удар),

Толтеродин: зголемување на биорасположивоста на толтеродин кај лица со слаба активност на цитохром P450 2D6,

Триметрексат: зголемување на токсичноста на триметрексат (сузбивање на коскената срцевина, ренална и хепатална дисфункција и гастроинтестинална улцерација).

Дополнителни информации за посебни популации:

Не е спроведена студија за интеракција на лекови кај посебни популации.

Педијатриска популација

Не е спроведена студија за интеракција со лекови кај деца.



4.6. Употреба за време на бременост и доење

Општ совет:

Категоријата на ризик при бременост е С.

Жени во репродуктивен период/контрацепција

Бидејќи ефектите на активните состојки на Neo-Penotran® Forte врз растот на фетусот и новороденчето не е јасно познат, жените што мора да го употребуваат овој производ треба да избегнуваат бременост со соодветен контрацептивен метод.

Бременост

Има недостиг од претклинички испитувања спроведени кај животни, и во однос на бременост, раст на ембрион/фетус, перинатален и/или постнатален раст. Потенцијалниот ризик за човекот е непознат.

Нема доволно податоци за употребата на Neo-Penotran® Forte во првото тромесечје од бременоста. Затоа, Neo-Penotran® Forte не треба да се употребува во првото тромесечје од бременоста. Во второто и третото тромесечје, соодносот на корист/ризик треба да се утврди од лекарот и не треба да се употребува освен ако е неопходно.

Доење

Доењето треба да се прекине, бидејќи метронидазолот се излучува во млекото. Со доење може повторно да се започне 24-48 часа по завршување на терапијата.

Репродукција/плодност

Нема докази за опасен ефект врз плодноста кај човекот и животните кога се администрира само метронидазол или миконазол нитрат.

4.7. Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Системско администрирање на метронидазол може да влијае врз способноста за возење и ракување со машини. Во споредба со системската употреба, при локална употреба на метронидазолот се апсорбира во вагината во ниски концентрации.

Neo-Penotran® Forte може да предизвика вртоглавица, атаксија, замор и слабост, затоа може да влијае и врз возењето или ракувањето со машини.

4.8. Несакани дејства

Зачестеноста на несакани реакции наведена подолу е дефинирана со следната конвенција: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$), многу ретко ($< 1/10.000$) и непозната честота (не може да се утврди од достапните податоци).

Честотата на системски несаканите дејства е многу ретка, бидејќи по интравлагинална администрација на метронидазол, се забележуваат многу ниски нивоа на плазма (2% - 12% во споредба со оралната администрација). Миконазол нитрат може да предизвика вагинална иритација (печење, чешање) како и сите други интравлагинално аплицирани (2-6%) антифунгални лекови што се деривати на имидазол. При вагинитис, може да се воспали вагиналната слузница, затоа по аплицирањето на првата вагиниторија или кон третиот ден од третманот може да се појави вагинално печење и чешање. Тие симптоми брзо се намалуваат, а третманот продолжува. Доколку има сериозни симптоми на иритација, третманот треба да се прекине.



Несакани дејства во поглед на системска употреба на активните супстанции на Neo-Penotran® Forte се набројани подолу:

Нарушувања во крвта и лимфниот систем:

Непознати: леукопенија

Нарушувања на имунолошкиот систем:

Непознати: реакции на хиперсензитивност, алергиски реакции (може да се појави анафилакса во тешки случаи)

Психијатриски нарушувања:

Невообичаени: депресија

Многу ретки: ментални промени

Нарушувања на нервниот систем:

Чести: вртоглавица, главоболка

Непознати: замор или слабост, атаксија, конвулзија, периферна невропатија поради интензивна и/или продолжена терапија со метронидазол.

Гастроинтестинални нарушувања:

Непознати: Промени во вкусот, метален вкус, гадење, повраќање, констипација, сува уста, дијареја, недостаток на апетит, абдоминални болки или грчеви.

Општи нарушувања и состојби на местото на администрирање:

Многу чести: вагинален исцедок,

Чести: вагинитис, вулвовагинална иритација, карлична непријатност

Невообичаени: чувство на жед

Ретки: вагинално печење, чешање, иритација, болки во желудникот, осип

Непознати: локална иритација и хиперсензитивност, контактен дерматитис

Овие несакани дејства се забележани како ретки, бидејќи концентрацијата на метронидазол во крвта е многу пониска кога се администрира интравагинално.

Пријавување на несакани реакции

По добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат несакани реакции. Со пријавувањето на несакани реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавувате во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Кога се аплицира прекумерна количина од вагиторијата, може да се појават системски последици што се должат на метронидазолот, но не се очекува интравагиналниот метронидазол да предизвика симптоми опасни по живот.

Треба да се воведи симптоматски и придружен третман. Нема посебен противотров за метронидазол. Кај поединци кои што примиле орална доза од 12 g метронидазол може да се обезбеди излекување.



Симптоми на предозирање со метронидазол се гадење, повраќање, абдоминални болки, дијареја, чешање, метален вкус, атаксија, вртоглавица, парестезија, конвулзија, леукопенија, затемнување на урина; симптоми на предозирање со миконазол нитрат се болка во устата и грлото, анорексија, гадење, повраќање, главоболка, дијареја.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ:

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотераписка група: Гинеколошки антиинфективи и антисептици; антиинфективи и антисептици исклучувајќи ја комбинацијата со кортикостероиди; деривати на имидазол

АТС код: G01AF20

Neo-Penotran® Forte содржи миконазол нитрат за антифунгални и метронидазол за антибактериски и антитихомонални ефекти. Миконазол нитрат, кој е синтетички антифунгален дериват на имидазол, има широк спектар на дејство и е особено ефикасен против патогени габи, вклучително и *Candida albicans*. Понатаму, миконазол нитрат е ефикасен против Грам позитивните бактерии. Миконазол дејствува со синтезирање на ергостерол во цитоплазматската мембрана. Миконазол нитрат ја менува пропустливоста на микотичната клетка на видовите *Candida* и го инхибира користењето гликоза *in vitro*.

Метронидазол, дериват на 5-нитроимидазол, е антипротозоален и антибактериски агенс и е ефикасен против неколку инфекции предизвикани од анаеробни бактерии и протозои, како што се *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* и анаеробни бактерии, вклучувајќи анаеробни стрептококи.

Миконазол нитрат и метронидазол немаат синергистични или антагонистички ефекти.

Стапките на клиничко лекување постигнати во отворена, моноцентарна, неконтролирана клиничка студија за проценка на ефикасноста и безбедноста на Neo-Penotran® Forte за 7 дена кај 104 пациенти со клиничка/микробиолошка дијагноза на вагинитис се 96,6% за кандидијален вулвовагинитис, 98,1% за бактериска вагиноза, 97,3% за трихомонален вагинитис и 98,5% за мешани вагинални инфекции. Стапките на микробиолошко лекување се 89,8%, 96,2%, 100%, 91,7% за секоја инфекција соодветно.

Во рандомизирана, отворена, компаративна студија со Neo-Penotran® Forte за проценка на ефикасноста, безбедноста и толерантноста, утврдено е дека стапките на клинички и микробиолошки лекувања се 84% и 76%, соодветно

5.2. Фармакокинетички својства

Општи својства

Апсорпција:

Миконазол нитрат: Апсорпцијата на миконазол нитрат по интравагинален пат е многу мала (приближно 1,4% од доза). По интравагинална апликација на Neo-Penotran® Forte, во плазмата не е пронајден миконазол нитрат.

Метронидазол: Биорасположивоста на метронидазол со оваа апликација е 20% во споредба со оралната. Стабилните нивоа на метронидазол во плазмата се движат од 1,1 до 5,0 µg/ml по секојдневна интравагинална апликација на Neo-Penotran® Forte



Дистрибуција:

Миконазол нитрат: Врзувањето за протеини е 90% - 93%. Неговата дистрибуција во цереброспиналната течност е слаба, сепак таа е широко распространета во други ткива. Волуменот на дистрибуција е 1400 L.

Метронидазол: Широко се дистрибуира во телесните ткива и течностите, вклучувајќи во жолчката, коските, дојките, млекото, церебралните апсцеси, цереброспиналната течност, апсцесите на црниот дроб и црниот дроб, плунката, семените течности и вагиналната секреција и постигнува концентрации слични на оние во плазмата. Ја преминува плацентата и брзо навлегува во циркулацијата на фетусот. Не повеќе од 20% се врзува за плазматските протеини. Волуменот на дистрибуција е 0,25-0,85 L/kg.

Биотрансформација:

Миконазол нитрат: Се метаболизира во црниот дроб. Пронајдени се два неактивни метаболита (2,4-дихлорофенил-1 H имидазол етанол и 2,4-дихлороманделна киселина).

Метронидазол: Се метаболизира во црниот дроб преку оксидација, активен е хидрокси метаболит. Големи метаболити на метатронизол, хидрокси и метаболити на оцетна киселина се излачуваат во урината. Хидрокси метаболитот има 30% од биолошката активност на метронидазол.

Елиминација:

Миконазол нитрат: Полуживотот е 24 часа. Помалку од 1% се излачува во урината. Приближно 50% обично се излачува преку фецесот како непроменет лек.

Метронидазол: Полуживотот е 6-11 часа. Околу 6%-15% од дозата на метронидазол се излачува преку фецесот, 60%-80% останува непроменет и се излачува во урината како негови метаболити. Приближно 20% од метронидазолот се излачува во урината како непроменет лек.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Предклиничките фармаколошки податоци, токсичноста при повторена доза, генотоксичноста, канцерогениот потенцијал, студиите за токсичност за репродуктивноста не откриваат посебна опасност за луѓето.

Во микробиолошка *in vitro* студија, помеѓу активните супстанции на комбинацијата не се забележани синергични или антагонистички интеракции против *Candida albicans*, *Streptococcus* (Група Б на Ленсфилд), *Gardnerella vaginalis* и *Trichomonas vaginalis*.

Преоклиничка студија спроведена со комбинација на 750 mg метронидазол и 200 mg миконазол нитрат не укажа на потенцирање или синергизам во однос на смртоносни или токсични ефекти на состојките кај женски стаорци.

Во студија за иритација на вагиналната мукозна мембрана кај женски кучиња Бигл со истата комбинација, беше заклучено дека лекот не предизвикува иритација на вагиналната мукозна мембрана, како и клинички, биохемиски и хематолошки измени. Во истата студија не се забележани локални и системски токсични ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Цврсти масти

6.2. Инкомпатибилност



Нема познати инкомпатибилности.

6.3. Рок на употреба

36 месеци

6.4. Посебни мерки на претпазливост при чување

Чувајте го на собна температура до 25°C.

Не го употребувајте по истекување на рокот на употреба наведен на пакувањето.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

PVC/LDPE двослојна обвивка од фолија

Големина на пакување: 7 вагитории

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Неупотребените производи или отпадни материјали треба да се отстрануваат во согласност со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Медис Македонија дооел Скопје, ул. Наум Наумовски - Борче 50/2-6, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО

Датум на прво одобрение:

Датум на обновување на одобрението:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

