

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ

(NEO-PENOTRAN® FORTE)

Склад:

діючі речовини: метронідазол та міконазолу нітрат;

1 супозиторій містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату;

допоміжна речовина: вітепсол.

Лікарська форма. Супозиторії вагінальні.

Основні фізико-хімічні властивості: супозиторії у вигляді плоского тіла від білого до жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні, протипротозойні, протигрибкові засоби.

Код АТХ G01A F20.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Нео-Пенотран® Форте містить міконазолу нітрат з протигрибковою і метронідазол з антибактеріальною та антитрихомонадною дією. Міконазолу нітрат, що є протигрибковим засобом, синтетичним похідним від імідазолу, має широкий спектр активності та особливо ефективний проти патогенних грибів, включаючи *Candida albicans*. Крім того, міконазолу нітрат ефективний проти грампозитивних бактерій. Міконазол проявляє свою дію через синтез ергостеролу у цитоплазматичній мембрані. Міконазолу нітрат змінює проникність грибової клітини видів *Candida* та пригнічує утилізацію глюкози *in vitro*.

Метронідазол, 5-нітроімідазольне похідне, є протипротозойним і антибактеріальним засобом; він ефективний проти декількох інфекцій, спричинених анаеробними бактеріями та найпростішими, такими як *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, та анаеробними бактеріями, включаючи анаеробні стрептококи.

Міконазолу нітрат і метронідазол не мають синергічних та антагоністичних ефектів.

Частота клінічного виліковування, яку було досягнуто у відкритому, багатоцентровому, неконтрольованому клінічному дослідженні ефективності та безпеки препарату Нео-Пенотран® Форте, при 7-денному лікуванні 104 пацієнтів з клінічним/мікробіологічним діагнозом вагініту становила 96,6 % при кандидозному вульвовагініті, 98,1 % при бактеріальному вагінозі, 97,3 % при трихомонадному вагініті та 98,5 % при змішаних вагінальних інфекціях. Частота мікробіологічного виліковування становила 89,8 %, 96,2 %, 100 %, 91,7 % для кожного виду інфекції відповідно.

У рандомізованому відкритому порівняльному дослідженні ефективності, безпеки та переносимості препарату Нео-Пенотран® Форте частота клінічного та мікробіологічного виліковування становила 84 % та 76 % відповідно.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Міконазолу нітрат. Абсорбція міконазолу нітрату при інтравагінальному введенні дуже низька (приблизно 1,4 % від дози). Після інтравагінального введення препарату НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ міконазолу нітрат у плазмі крові не визначався.

Метронідазол: біодоступність метронідазолу при такому шляху введення становить 20 % порівняно з пероральним шляхом введення. Сталий рівень метронідазолу у плазмі крові становив від 1,1 до 5 мкг/мл після добового інтравагінального введення препарату Нео-Пенотран® Форте.

Розподіл.

Міконазолу нітрат. Зв'язування з білками плазми крові становить 90 %-93 %. Його проникнення у спинномозкову рідину низьке, але він широко розповсюджується в інших тканинах. Об'єм розподілу становить 1400 л.

Метронідазол. Проникає у тканини та рідини тіла, включаючи жовч, кістки, молочні залози, грудне молоко, церебральні абсцеси, спинномозкову рідину, печінку та печінкові абсцеси, слину, сім'яну рідину і вагінальний секрет, та сягає концентрацій, подібних до тих, що є у плазмі. Він долає плацентарний бар'єр та швидко проникає у кровотік плода. З білками плазми крові зв'язується не більше 20%. Об'єм розподілу становить 0,25-0,85 л/кг.

Біотрансформація.

Міконазолу нітрат. Метаболізується у печінці. Визначаються два неактивні метаболіти (2,4-дихлорофеніл-1 Н імідазол етанол та 2,4-дихлоромигдалева кислота).

Метронідазол. Метаболізується печінкою шляхом окислення, гідроксильний метаболіт є активним. Основні метаболіти метронідазолу, гідроксильні та метаболіти оцтової кислоти, виділяються з сечею. Гідроксильний метаболіт має 30 % біологічної активності метронідазолу.

Виведення.

Міконазолу нітрат. Період напіввиведення становить 24 години. Менше 1 % виводиться з сечею. Приблизно 50 % виводиться з калом, зазвичай у незміненому вигляді.

Метронідазол. Період напіввиведення становить 6-11 годин. Приблизно 6-15 % дози метронідазолу виводиться з калом, 60-80 % не змінюється і виводиться з сечею, як і його метаболіти. Приблизно 20 % метронідазолу виводиться з сечею у вигляді незміненої речовини.

Дані доклінічних досліджень.

Результати стандартних доклінічних досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності не вказують на існування специфічного ризику для людського організму.

У мікробіологічному дослідженні *in vitro* не було виявлено синергічної або антагоністичної взаємодії між діючими речовинами, що входять до складу препарату, при дії проти *Candida albicans*, *Streptococcus* (грам B за Lancefield), *Gardnerella vaginalis* та *Trichomonas vaginalis*.

Доклінічні дослідження комбінації 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату показали, що немає посилення або синергізму летальних або токсичних ефектів обох складових у самиць шурів.

У дослідженні подразнення слизової оболонки піхви у самиць собак породи бігль тією ж самою комбінацією препаратів було визначено, що вона не спричиняє подразнення слизової оболонки піхви і не призводить до клінічних, біохімічних та гематологічних порушень. У тому ж дослідженні місцевих і системних токсичних ефектів виявлено не було.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування кандидозних вульвовагінітів, спричинених *Candida albicans*, бактеріальних вагінозів, спричинених анаеробними бактеріями та *Gardnerella vaginalis*, трихомонадних вагінітів, спричинених *Trichomonas vaginalis*, та змішаних вагінальних інфекцій.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до будь-якої з діючих речовин препарату або до їх похідних.
- Вживання алкогольних напоїв під час лікування або впродовж 3 днів після лікування.
- Прийом дисульфіраму під час лікування або на протязі 2 тижнів після лікування.
- Порфірія.
- Епілепсія.
- Тяжкі порушення функції печінки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Через абсорбцію метронідазолу можуть спостерігатися реакції взаємодії препарату при

одночасному застосуванні з деякими речовинами та лікарськими засобами:

алкоголь: взаємодія метронідазолу з алкоголем може спричинити реакцію, аналогічну взаємодії з дисульфірамом. Не можна вживати алкоголь протягом терапії та впродовж 3 днів після завершення курсу;

аміодарон: підвищення ризику кардіотоксичності (продовження інтервалу QT, тріпотіння-мерехтіння шлуночків, зупинка серця);

астемізол та терфенадин: метронідазол пригнічує метаболізм цих ліків та збільшує їхню концентрацію у плазмі крові;

карбамазепін: збільшується концентрація карбамазепіну в крові;

циметидин: збільшується рівень метронідазолу в крові та ризик виникнення неврологічних побічних ефектів;

циклоспорин: збільшується ризик токсичності циклоспорину;

дисульфірам: ефекти з боку центральної нервової системи (наприклад, психотичні реакції);

літій: збільшується рівень в крові та токсичність літію;

фенітоїн: збільшується рівень фенітоїну в крові, знижується рівень метронідазолу в крові;

фенобарбітал: знижується рівень метронідазолу в крові;

фторурацил: збільшується рівень у крові та токсичність фторурацилу;

фероральні антикоагулянти: посилюється дія антикоагулянтів.

Під час лікування метронідазолом спостерігався його вплив на рівень у крові ферментів печінки, глюкози (гексокіназний метод), теофіліну та прокаїнамід.

Через особливості абсорбції міконазолу нітрату при одночасному застосуванні нижченазваних лікарських засобів можуть спостерігатися такі реакції:

аценокумарол, анісундіон, дикумарол, фенідіон, фенпрокумон, варфарин: підвищення ризику виникнення кровотечі;

астемізол, цизаприд та терфенадин: міконазол пригнічує метаболізм цих ліків та збільшує їхню концентрацію у плазмі крові;

карбамазепін: знижується метаболізм карбамазепіну;

циклоспорин: збільшується ризик токсичності циклоспорину (дисфункція нирок, холестаза, парестезії);

фентаніл: збільшується або пролонгується дія опіоїдів (пригнічення центральної нервової системи, депресія, пригнічення функції дихання);

фенітоїн та фосфенітоїн: збільшується ризик токсичності фенітоїну (атаксія, гіперлексія, ністагм, тремор);

гліменірид: збільшується гіпоглікемічна дія;

оксибутинін: збільшується концентрація у плазмі крові або дія оксибутиніну;

оксикодон: збільшується концентрація оксикодону в плазмі та знижується його виведення;

пімозид: збільшується ризик кардіотоксичності (пролонгація інтервалу QT, тріпотіння-мерехтіння шлуночків, зупинка серця);

толтеродин: збільшується біодоступність толтеродину в осіб з недостатністю дії цитохрому P450 2D6;

триметрексам: збільшення токсичності триметрексату (пригнічення кісткового мозку, порушення функції нирок та печінки та утворення виразок у шлунку та кишечнику).

Особливості застосування.

Слід попередити пацієнта про те, що не можна вживати алкоголь протягом терапії та упродовж 3 діб після завершення курсу лікування через можливість виникнення реакцій з боку центральної нервової системи, аналогічних дії дисульфіраму.

Високі дози препарату та тривалий термін застосування можуть спричиняти периферичну нейропатію та судоми.

Основа супозиторія може небажаним чином взаємодіяти з гумою або латексом, з яких виготовляються контрацептивні діафрагми та презервативи, тому їх одночасне використання з супозиторіями не рекомендується.

Статеві партнери пацієнтів, хворих на трихомонадний вагініт, також мають пройти курс лікування.

При нирковій недостатності дозу метронідазолу необхідно зменшити.

При тяжкій печінковій недостатності може бути змінений кліренс метронідазолу. Метронідазол може погіршувати симптоми енцефалопатії у зв'язку з його підвищеним рівнем у плазмі крові. Таким чином, метронідазол необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з печінковою енцефалопатією. Добову дозу для таких пацієнтів слід зменшити до 1/3.

Для пацієнтів літнього віку (від 65 років): такі ж рекомендації, як і для решти пацієнтів.

Препарат не рекомендовано застосовувати незайманим дівчатам.

Не слід ковтати супозиторії або застосовувати препарат будь-яким іншим шляхом введення.

Метронідазол може підвищувати рівні бісульфану у плазмі крові, що може призвести до значного токсичного впливу бісульфану. Необхідно частіше контролювати рівні протромбіну та МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) при одночасному застосуванні пероральних антикоагулянтів під час застосування метронідазолу та протягом 8 днів після відміни.

Супозиторії не слід застосовувати з протизаплідними засобами – діафрагмою та презервативами, оскільки основа супозиторію може небажаним чином взаємодіяти з гумою.

Інші засоби для інтравагінального застосування (наприклад, тампони, спринцювання або сперміциди) не слід застосовувати одночасно з лікуванням.

Статеві партнери, у яких виявлено *Trichomonas vaginalis*, повинні одночасно з пацієнтом пройти курс лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність — категорія C.

Оскільки ефекти діючих речовин препарату НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ на плід та розвиток новонароджених повністю не вивчений, жінкам, яким потрібно застосовувати цей препарат, слід уникати вагітності за допомогою дієвого протизаплідного методу.

Дані доклінічних досліджень на тваринах щодо вагітності, ембріонального розвитку та розвитку плода, перинатального та/або постнатального розвитку недостатні. Можливий ризик для людей невідомий.

Препарат Нео-Пенотран® Форте не застосовувати у I триместрі вагітності. У II та III триместрах препарат можна застосовувати тільки в разі необхідності, якщо лікар вирішить, що користь переважає ризик.

Немає доказів небезпечного впливу на фертильність людей та тварин при застосуванні окремо метронідазолу або міконазолу нітрату.

Під час застосування препарату Нео-Пенотран® Форте слід припинити годування груддю, оскільки метронідазол, один з активних компонентів препарату, проникає у грудне молоко. Годування груддю можна відновити через 1-2 доби після закінчення лікування.

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

Системне застосування метронідазолу може мати вплив на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами. Порівняно з системним застосуванням, при вагінальному введенні абсорбція метронідазолу значно нижча. Існує можливість виникнення запаморочення, атаксії, психоемоційних розладів. При наявності таких симптомів не рекомендовано керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами

Спосіб застосування та дози.

По 1 супозиторію вагінальному слід вводити глибоко у піхву на ніч протягом 7 днів.

При рецидивах захворювання або вагінітах, резистентних до іншого лікування, препарат Нео-Пенотран® Форте слід застосовувати протягом 14 днів.

Не рекомендується застосовувати Нео-Пенотран® Форте у період менструації через зниження ефективності препарату і можливість деяких ускладнень при введенні.

Діти.

Препарат не рекомендується застосовувати дітям.

Передозування.

Немає даних щодо передозування метронідазолу при вагінальному введенні. При введенні у піхву метронідазол може всмоктуватися у кількості, достатній для того, щоб спричинити системні ефекти.

Якщо випадково у травну систему потрапить велика кількість препарату, у разі необхідності слід застосувати відповідний метод промивання шлунка. Лікування треба проводити у випадках, коли у травну систему потрапило 12 г метронідазолу. Специфічного антидоту не існує, рекомендується симптоматичне лікування. При передозуванні метронідазолу спостерігаються такі симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея, свербіж, металевий присмак у роті, атаксія, вертиго, парестезія, судоми, лейкопенія, потемніння сечі.

При передозуванні міконазолу нітрату спостерігаються такі симптоми: нудота, блювання, запалення горла та ротової порожнини, анорексія, головний біль, діарея.

Побічні реакції.

Частота перелічених нижче побічних явищ визначається таким чином:

дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна оцінити з наявних даних).

В окремих випадках можуть спостерігатися такі побічні ефекти як реакції гіперчутливості (у тому числі висипання на шкірі) та біль у черевній порожнині, головний біль, свербіж, печіння і подразнення піхви. Частота виникнення системних побічних ефектів є дуже незначною внаслідок дуже низького рівня метронідазолу у плазмі крові при вагінальному застосуванні препарату (2-12 % від рівня, що досягається при пероральному застосуванні метронідазолу). Інша діюча речовина препарату, міконазолу нітрат, може спричиняти подразнення піхви (печіння, свербіж), як і всі інші протигрибкові засоби з вмістом похідних імідазолу, що вводяться вагінально (2-6 %). У разі виникнення тяжкого подразнення необхідно припинити лікування.

Небажані ефекти внаслідок системної дії діючих речовин Нео-Пенотран ® Форте наведені нижче.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи:

Дуже рідко: агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія

Невідомо: лейкопенія.

Порушення з боку імунної системи:

Рідко: анафілактичний шок.

Невідомо: реакції гіперчутливості, алергічні реакції, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, лихоманка.

Порушення з боку метаболізму та травного тракту:

Невідомо: анорексія.

Психіатричні порушення:

Дуже рідко: розлади свідомості, в тому числі плутанини і галюцинації.

Невідомо: депресія.

Порушення з боку нервової системи:

Часто: запаморочення, головний біль,

Дуже рідко: енцефалопатія (наприклад сплутаність свідомості, підвищення температури тіла, підвищена чутливість до світла, кривошия, галюцинації, параліч, розлади зору та руху) та підгострий мозочковий синдром (наприклад атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), які можуть минати після припинення прийому препарату.

Невідомо: підвищена втомлюваність або слабкість, судоми, периферична нейропатія внаслідок інтенсивної та/або тривалої терапії метронідазолом, асептичний менінгіт.

З боку органів зору:

Дуже рідко: тимчасові порушення зору, таке як диплопія, міопія, розмивчасте зображення, зниження гостроти зору, зміни у сприйнятті кольорів;

Невідомо: оптична нейропатія/неврит.

Гепатобіліарні розлади:

Дуже рідко: підвищення рівнів печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза), холестатичний або змішаний гепатит та ураження клітин печінки (гепатоцитів), іноді з жовтяницею; повідомлялося про випадки печінкової недостатності, що потребувала трансплантації печінки у пацієнтів, які лікувались метронідазолом та іншими антибіотиками.

З боку шкіри та її похідних:

Дуже рідко: шкірні висипи, гнійничкові висипи, припливи з гіперемією, свербіж.

Невідомо: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухового апарату і сполучної тканини:

Дуже рідко - міальгія, артралгія.

З боку нирок та органів сечовипускання:

Дуже рідко: потемніння сечі (за рахунок метаболізму метронідазол).

Гастроінтестинальні порушення:

Невідомо: порушення смаку, запалення слизової оболонки порожнини рота, металічний присмак, обкладений язик, нудота, блювання, запор, шлунково-кишкові розлади, такі як біль в епігастральній ділянці та діарея, сухість у роті, зниження апетиту, біль у животі та спазми.

Загальні порушення та реакції в місці введення:

Дуже часто: вагінальні виділення,

Часто: вагініт, вульвовагінальне подразнення, дискомфорт у ділянці малого таза.

Нечасто: відчуття спраги.

Рідко: печіння у піхві, свербіж, подразнення, біль у шлунку, висипання.

Невідомо: місцеве подразнення та гіперчутливість, контактний дерматит.

Названі побічні ефекти спостерігаються рідко, оскільки концентрація метронідазолу в крові при інтравагінальному введенні є невисокою.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у місцях, недоступних для дітей. Препарат можна зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °C. Не заморожувати.

Упаковка.

Одна упаковка містить 7 супозиторіїв вагінальних.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ембіл Фармацевтікал Ко.Лтд/

Embil Pharmaceutical Co.Ltd

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Провінція Текірдаг, район Черкезкой, Черкезкой Органайз Санаї Бельгесе, Газіосманпаша Мах., бульвар Фаті, № 19/2, Туреччина/

Tekirdag province, Cerkezkoy district, Cerkezkoy Organize Sanayi Bolgesi, Gaziosmanpasa Mah., Fatih Bulvari, № 19/2, Turkey.