

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

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.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні, протипротозойні, протигрибкові засоби.

Код АТС G01A F20.

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 протязом 2 тижнів після лікування.
- Протипоказано в першому триместрі вагітності.
- Порфірія.
- Епілепсія.
- Тяжкі порушення функції печінки.

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 в період менструації через зниження ефективності препарату можливість деяких ускладнень при введенні.

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 $\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); дуже рідко ($< 1/10.000$), невідомо (не можна оцінити за наявних даних).

В окремих випадках можуть спостерігатися такі побічні ефекти як, реакції гіперчутливості (в 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:

Невідомо: лейкопенія.

Порушення з боку імунної системи:

Невідомо: реакції гіперчутливості, алергічні реакції (в тяжких випадках може розвинути анафілактичний шок).

Психіатричні порушення:

Нечасто: депресія.

Дуже рідко: розлади свідомості.

Порушення з боку нервової системи:

Часто: запаморочення, головний біль,

Невідомо: стомленість або слабкість, атаксія, судоми, периферична нейропатія внаслідок інтенсивної та/або тривалої терапії метронідазолом.

Гастроінтестинальні порушення:

Невідомо: порушення смаку, металічний присмак, нудота, блювання, запор, сухість у роті, діарея, зниження апетиту, болі в животі та спазми.

Загальні порушення та реакції в місці введення:

Дуже часто: вагінальні виділення,

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

Нечасто: відчуття спраги.

Рідко: печіння у піхві, свербіж, подразнення, болі в шлунку, висипання.

Невідомо: місцеве подразнення та гіперчутливість, контактний дерматит.

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

Передозування.

Немає даних щодо передозування метронідазолу при вагінальному введенні у людей. 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, конвульсії, лейкопенія, потемніння сечі.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність — категорія С.

Так як ефекти діючих речовин препарату НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ на плід та розвиток новонароджених до кінця 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.

Даних щодо застосування препарату Нео-Пенотран® Форте в першому триместрі вагітності недостатньо. Тому препарат Нео-Пенотран® Форте не слід застосовувати в першому триместрі вагітності. В другому та третьому 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 із активних компонентів препарату, проникає у грудне молоко. Годування груддю можна відновити через 1–2 доби після закінчення лікування.

Діти.

Препарат не рекомендується застосовувати дітям.

Особливості застосування.

Слід попередити пацієнта про те, що не можна вживати алкоголь протягом терапії та упродовж 2 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 спричинити периферичну нейропатію та судоми.

Основа супозиторія може небажаним чином взаємодіяти з гумою чи 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 (старше 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.

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

Системне застосування метронідазолу може мати вплив на керування 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.

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 викликати реакцію, аналогічну взаємодії з дисульфірамом.

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

Астемізол та терфенадин: метронідазол пригнічує метаболізм цих ліків та збільшує їхню концентрацію в плазмі;

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 в крові та токсичність фторурацилу.

Пероральні антикоагулянти: посилюється дія антикоагулянтів.

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

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

Аценокумарол, анісидіон, дикумарол, Фенідіон, фенпрокумон, варфарин: підвищення ризику виникнення кровотечі;

Астемізол, цизаприд та терфенадин: міконазол пригнічує метаболізм цих ліків та збільшує їхню концентрацію в плазмі.

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 в плазмі або дія оксибутиніну.

Оксикодон: збільшується концентрація оксикодону в плазмі та знижується його виведення.

Пімозид: збільшується ризик кардіотоксичності (продовження інтервалу QT, тріпотіння-мерехтіння шлуночків, зупинка серця).

Толтеродин: збільшується біодоступність толтеродину в осіб з недостатністю дії цитохрому P450 2D6.

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

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 грамозитивних бактерій. Міконазол проявляє свою дію через синтез ергостеролу в цитоплазматичній мембрані. Міконазолу нітрат змінює проникність грибової клітини видів *Candida* та пригнічує утилізацію глюкози *in vitro*.

Метронідазол, 5-нітроімідазолне похідне, є протипротозойним і антибактеріальним засобом; він ефективний проти декількох інфекцій, спричинені анаеробними бактеріями та найпростішими, такими як *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* і 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 складала 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.

В рандомізованому, відкритому, порівняльному дослідженні ефективності, безпеки та переносимості препарату Нео-Пенотран® Форте частота клінічного та мікробіологічного виліковування складала 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 в плазмі крові не визначався.

Метронідазол: біодоступність метронідазолу при такому шляху введення становить 20% в порівнянні з пероральним шляхом введення. Сталий рівень метронідазолу в плазмі складав від 1,1 до 5,0 мкг/мл після добового інтравагінального введення препарату Нео-Пенотран® Форте.

Розподіл.

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

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

Біотрансформація.

Міконазолу нітрат. Метаболізується в 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 складає 24 години. Менше 1% виводиться з сечею. Приблизно 50% виводиться з калом, зазвичай в незміненому вигляді.

Метронідазол: Період напіввиведення складає 6-11 годин. Близько 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.

В 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 щурів.

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: Супозиторії еліпсоїдні від білого до жовтуватого кольору

Термін придатності.

2 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, Туреччина.

Embil Pharmaceutical Co. Ltd., Turkey

Місцезнаходження.

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

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