

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

NEO-PENOTRAN FORTE
750 mg + 200 mg vagitorija
metronidazol, mikonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivne supstance:

1 vagitorija sadrži:

Metronidazol	750 mg
Mikonazol nitrat	200 mg

Pomoćne supstance:

Za pomoćne supstance, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Vagitorija.

Vagitorija bijele do žute boje, elipsoidnog oblika.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Koristi se u liječenju kandidnog vulvovaginitisa izazvanog sa *Candida albicans*, kod bakterijskih vaginoza izazvanih sa anaerobnim bakterijama i *Gardnerella vaginalis*, kod trihomonalnog vaginitisa izazvanog sa *Trichomonas vaginalis* i kod miješanih vaginalnih infekcija.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje/Učestalost i trajanje primjene:

Nemojte koristiti bez savjetovanja sa ljekarom.

Ukoliko ljekar ne savjetuje drugačije, jednu vagitoriju treba umetnuti duboko u vaginu uveče tokom 7 dana.

U rekurentnim slučajevima preporučuje se umetanje jedne vagitorije uveče tokom 14 dana.

Ne preporučuje se primjena lijeka Neo-Penotran Forte u toku menstruacije zbog smanjene učinkovitosti lijeka ili suočavanja sa određenim poteškoćama tokom primjene.

Metoda primjene

Samo za intravaginalnu primjenu. Lijek Neo-Penotran Forte se treba primijeniti u ležećem položaju, duboko u vaginu.

Ne smije se progutati ili primijeniti drugim načinima primjene.

Dodatne informacije o posebnim populacijama:

Zatajenje bubrega/jetre:

Kod zatajenja bubrega, poluvrijeme metronidazola se ne mijenja. Stoga, smanjenje doze nije potrebno, ali kod ozbiljnog oštećenja funkcije bubrega, koje zahtijeva hemodijalizu, mora se uraditi prilagođavanje

doze.

Kod ozbiljnog zatajenja funkcije jetre klirens metronidazola može biti smanjen. Metronidazol može pojačati simptome encefalopatije zbog povećanih razina u plazmi te se stoga treba pažljivo koristiti kod pacijenata sa jetrenom encefalopatijom. Dnevna doza metronidazola se mora smanjiti na 1/3 kod pacijenata sa jetrenom encefalopatijom.

Pedijatrijska populacija:

Ne smije se koristiti kod djece mlađe od 12 godina.

Gerijatrijska populacija:

Ista doza kao i za odrasle primijenjuje se kod starijih od 65 godina.

4.3. Kontraindikacije

Lijek Neo-Penotran Forte se ne smije koristiti:

- kod pacijenata za koje se zna da su preosjetljivi na aktivne supstance ili njihove derivate,
- kod pacijenata koji konzumiraju alkohol tokom liječenja ili unutar 3 dana nakon liječenja,
- kod pacijenata koji koriste disulfiram tokom liječenja ili unutar 2 sedmice,
- tokom prvog tromjesečja trudnoće,
- kod trudnica koje imaju trihomonalni vaginitis u prvom tromjesečju,
- u slučajevima porfirije, epilepsije, ozbiljnih poremećaja funkcije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Pacijente treba savjetovati da ne konzumiraju alkohol tokom terapije i tokom 3 dana nakon završetka liječenja, zbog mogućnosti pojave reakcije nalik na disulfiram.

Visoke doze i dugotrajna primjena metronidazola može izazvati perifernu neuropatiju i konvulzije zbog sistemske primjene.

Ne smije se koristiti kod djevoja i kod mladih osoba (djevojaka) koje nisu seksualno zrele.

Vagitorije se ne smiju koristiti sa kontracepcijskim dijafragmama i prezervativima, pošto baza vagitorije može reagovati sa gumom.

Drugi vaginalni proizvodi (npr. tamponi, sredstva za ispiranje vagine ili spermicidi) ne smiju se koristiti istovremeno tokom liječenja.

Seksualni partneri sa *Trichomonas vaginalis* trebaju se liječiti u isto vrijeme.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ukoliko se koristi istovremeno sa lijekovima koji su navedeni ispod, zbog apsorpcije metronidazola mogu se pojaviti sljedeće interakcije:

Alkohol: intolerancija na alkohol (reakcija nalik na disulfiram),

Amiodaron: povećanje rizika od kardiotoksičnosti (produženje QT intervala, torsades de pointes, srčani arrest),

Astemizol i terfenadin: metronidazol inhibira metabolizam ovih lijekova i povećava njihove koncentracije u plazmi,

Karbamazepin: povećanje koncentracije karbamazepina u krvi,

Cimetidin: povećanje razina metronidazola u krvi i rizika od neuroloških neželjenih efekata,

Ciklosporin: povećanje rizika toksičnosti ciklosporina,

Disulfiram: učinci povezani sa centralnim nervnim sistemom (npr. psihotične reakcije),

Litij: povećanje razina u krvi i toksičnosti litija,
Fenitoin: povećanje razina fenitoina u krvi, smanjenje razina metronidazola u krvi,
Fenobarbital: smanjenje razina metronidazola u krvi,
Fluorouracil: povećanje razina u krvi i toksičnosti fluorouracila,
Oralni antikoagulant: povećanje antikoagulantnog učinka.

Tokom liječenja sa metronidazolom zabilježena je interferencija sa razinama jetrenih enzima, glukoze (heksokinaza metod), teofilina i prokainamida u krvi.

Ukoliko se koristi istovremeno sa lijekovima koji su navedeni ispod, zbog apsorpcije mikonazol nitrata mogu se pojaviti sljedeće interakcije:

Acenokumarol, anisindion, dikumarol, fenindion, fenprokumon, varfarin: povećanje rizika od krvarenja,
Astemizol, cisaprid i terfenadin: mikonazol inhibira metabolizam ovih lijekova i povećava njihove koncentracije u plazmi,
Karbamazepin: smanjenje metabolizma karbamazepina,
Ciklosporin: povećanje rizika toksičnosti ciklosporina (disfunkcija bubrega, holestaza, parastezije),
Fentanil: pojačani ili produženi učinci opioida (depresija centralnog nervnog sistema, respiratorna depresija),
Fenitoin i fosfenitoin: povećanje rizika toksičnosti fenitoina (ataksija, hiperleksija, nistagmus, tremor),
Glimepirid: povećanje hipoglikemijskog djelovanja,
Oksibutin: povećanje koncentracije u plazmi ili izloženosti oksibutininu,
Oksikodon: povećanje koncentracije oksikodona u plazmi i smanjenje klirensa,
Pimozid: povećanje rizika od kardiotoksičnosti (produženje QT intervala, torsades de pointes, srčani arrest),
Tolterodin: povećanje bioraspoloživosti tolterodina kod pojedinaca sa nedostatkom citohrom P450 2D6 aktivnosti,
Trimetrexat: povećanje toksičnosti trimetrexata (supresija koštane srži, disfunkcija bubrega i jetre i gastrointestinalna ulceracija).

Dodatne informacije o posebnim populacijama:

Nije provedeno ispitivanje interakcija kod posebnih populacija.

Pedijatrijska populacija

Nije provedeno ispitivanje interakcija kod djece.

4.6. Trudnoća i dojenje

Opšti savjet:

Kategorija trudnoće je C.

Žene u reproduktivnoj dobi/kontrola rađanja (kontracepcija)

Budući da učinci aktivnih supstanci lijeka Neo-Penotran Forte na rast fetusa i novorođenčeta nisu jasno poznati, žene koje moraju koristiti ovaj lijek trebaju izbjegavati trudnoću primjenom odgovarajuće metode kontracepcije.

Trudnoća

Preklinička ispitivanja na životinjama u pogledu trudnoće, embrionalnog/fetalnog rasta, perinatalnog i/ili postnatalnog rasta su nedovoljna. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Podaci koji se odnose na primjenu lijeka Neo-Penotran Forte u prvom tromjesečju trudnoće su nedovoljni. Stoga, lijek Neo-Penotran Forte se ne smije koristiti u prvom tromjesečju trudnoće. U drugom i trećem tromjesečju, ljekar treba procijeniti odnos koristi i rizika, te se ne smije koristiti osim ukoliko nije neophodno.

Dojenje

Dojenje se treba prekinuti, pošto se metronidazol pojavljuje u mlijeku. Dojenje se može nastaviti 24-48 sati nakon završetka liječenja.

Reprodukcija/plodnost

Kada se metronidazol ili mikonazol nitrat primijenuju sami, nema dokaza u pogledu štetnog učinka na plodnost ljudi i životinja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Sistemska primjena metronidazola može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. U poređenju sa sistemskom primjenom, topikalno primijenjeni metronidazol se u vagini apsorbira u niskim koncentracijama.

Lijek Neo-Penotran Forte može izazvati vrtoglavicu, ataksiju, umor i slabost, te stoga može uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama.

4.8. Neželjeni efekti

Učestalost neželjenih događaja koji su navedeni ispod definisana je korištenjem sljedeće konvencije: vrlo česti ($\geq 1/10$); česti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje česti ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetki ($< 1/10000$); nepoznati (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalost sistemskih neželjenih efekata je vrlo rijetka, pošto su nakon intravaginalne primjene metronidazola zabilježene veoma niske razine u plazmi (2-12% u poređenju sa oralnim načinom primjene). Mikonazol nitrat može izazvati vaginalnu iritaciju (peckanje, svrbež), kao i svi drugi antifungalni lijekovi derivati imidazola, koji su primijenjeni intravaginalno (2-6%). Kod vaginitisa, sluznica vagine može biti upaljena, te se stoga vaginalno peckanje i svrbež mogu pojaviti nakon primjene prve vagitorije ili do trećeg dana liječenja. Ovi simptomi se brzo smanjuju kako se liječenje nastavlja. Ukoliko postoje simptomi teške iritacije, liječenje treba prekinuti.

Neželjeni efekti zbog sistemske primjene aktivnih supstanci lijeka Neo-Penotran Forte navedeni su ispod:

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Nepoznati: leukopenija

Poremećaji imunološkog sistema:

Nepoznati: reakcije preosjetljivosti, alergijske reakcije (anafilaksa se može pojaviti u teškim slučajevima)

Psihijatrijski poremećaji:

Manje česti: depresija

Vrlo rijetki: mentalne promjene

Poremećaji nervnog sistema:

Česti: vrtoglavica, glavobolja

Nepoznati: umor ili slabost, ataksija, konvulzije, periferna neuropatija zbog intenzivne i/ili produžene terapije sa metronidazolom

Poremećaji probavnog sistema:

Nepoznati: promjene okusa, metalni okus, mučnina, povraćanje, konstipacija, suha usta, dijareja, nedostatak apetita, abdominalni bol ili grč

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo česti: vaginalni iscjedak

Česti: vaginitis, vulvovaginalna iritacija, nelagoda u zdjelici

Manje česti: osjećaj žeđi
Rijetki: vaginalno peckanje, svrbež, iritacija, bol u truhu, osip
Nepoznati: lokalna iritacija i preosjetljivost, kontaktni dermatitis

Ovi neželjeni efekti su rijetko zabilježeni, pošto je koncentracija metronidazola u krvi znatno niža kada se primijenjuje intravaginalnim putem.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH). Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH), ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može pronaći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH) putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Kada se primijenjuju prekomjerne količine vagitorija, sistemski učinci se mogu pojaviti zbog metronidazola, ali se ne očekuje da intravaginalno primijenjeni metronidazol izazove simptome opasne po život.

Treba pokrenuti simptomatsko i suportivno liječenje. Nema specifičnog antidota za metronidazol. Kod pojedinaca koji su progutali dozu od 12 g metronidazola može se obezbijediti izliječenje.

Simptomi predoziranja sa metronidazolom su mučnina, povraćanje, abdominalni bol, dijareja, svrbež, metalni okus, ataksija, vrtoglavica, parestezija, konvulzije, leukopenija, tamnjenje urina; simptomi predoziranja sa mikonazol nitratom su upaljena usta i grlo, anoreksija, mučnina, povraćanje, glavobolja, dijareja.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Ginekološki antiinfektivni i antiseptici; antiinfektivni i antiseptici, isključujući kombinacije sa kortikosteroidima; derivati imidazola

ATC kod: G01AF20

Lijek Neo-Penotran Forte sadrži mikonazol nitrat za antifungalni učinak i metronidazol za antibakterijski i antitrihomonalni učinak. Mikonazol nitrat, koji je sintetski derivat imidazola, ima širok spektar antifungalnog djelovanja i posebno je učinkovit protiv patogenih gljivica, uključujući *Candida albicans*. Dodatno, mikonazol nitrat je učinkovit i protiv Gram pozitivnih bakterija. Mikonazol pokazuje svoj učinak sintezom ergosterola u citoplazmatskoj membrani. Mikonazol nitrat mijenja permeabilnost gljivičnih stanica *Candida* vrsta i inhibira korištenje glukoze *in vitro*.

Metronidazol, derivat 5-nitroimidazola je antiprotozalno i antibakterijsko sredstvo i učinkovit je protiv nekoliko infekcija izazvanih sa anaerobnim bakterijama i protozoama, kao što su *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* i anaerobne bakterije, uključujući anaerobne streptokoke.

Mikonazol nitrat i metronidazol nemaju sinergističke ili antagonističke učinke.

Kliničke stope izlječenja postignute u otvorenom, multicentričnom, nekontrolisanom kliničkom ispitivanju za procjenu učinkovitosti i sigurnosti lijeka Neo-Penotran Forte tokom 7 dana kod 104 pacijenta sa kliničkom/mikrobiološkom dijagnozom vaginitisa iznose 96,6% za kandidni vulvovaginitis, 98,1% za bakterijske vaginoze, 97,3% za trihomonalni vaginitis i 98,5% za miješane vaginalne infekcije. Mikrobiološke stope izlječenja iznose 89,8%, 96,2%, 100%, odnosno 91,7% za svaku infekciju.

U randomiziranom, otvorenom, komparativnom ispitivanju sa lijekom Neo-Penotran Forte za procjenu učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti, pronađeno je da kliničke i mikrobiološke stope izlječenja iznose 84%, odnosno 76%.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Opšte karakteristike

Apsorpcija:

Mikonazol nitrat: Apsorpcija mikonazol nitrata intravaginalnim putem je veoma niska (oko 1,4% doze). Nakon intravaginalne primjene lijeka Neo-Penotran Forte mikonazol nitrat nije otkriven u plazmi.

Metronidazol: Bioraspoloživost metronidazola ovim načinom primjene iznosi 20% u poređenju sa oralnim načinom primjene. Razine metronidazola u plazmi u ravnotežnom stanju iznose od 1,1 do 5,0 µg/ml nakon dnevne intravaginalne primjene lijeka Neo-Penotran Forte.

Distribucija:

Mikonazol nitrat: Vezivanje proteina iznosi 90-93%. Njegova distribucija u cerebrospinalnu tečnost je slaba, međutim široko je distribuiran u drugim tkivima. Volumen distribucije iznosi 1400 l.

Metronidazol: Široko je distribuiran u tjelesnim tkivima i tečnostima, uključujući žuč, kosti, dojke, mlijeko, cerebralne apscese, cerebrospinalnu tečnost, jetru i jetrene apscese, pljuvačku, sjemene tečnosti i vaginalni sekret, i postiže koncentracije slične onima u plazmi. Prolazi placentu i brzo ulazi u fetalnu cirkulaciju. Na proteine plazme se veže ne više od 20%. Volumen distribucije iznosi 0,25-0,85 l/kg.

Biotransformacija:

Mikonazol nitrat: Metabolizira se u jetri. Pronađena su dva neaktivna metabolita (2,4-dihlorofenil-1 H imidazol etanol i 2,4-dihlorobademova kiselina).

Metronidazol: Metabolizira se u jetri oksidacijom, hidroksi metabolit je aktivan. Glavni metaboliti metronidazola, hidroksi metaboliti i metaboliti acetatne kiseline, izlučuju se u urinu. Hidroksi metabolit ima 30% biološke aktivnosti metronidazola.

Eliminacija:

Mikonazol nitrat: Poluvrijeme iznosi 24 sata. Manje od 1% se izlučuje u urinu. Oko 50%, obično u nepromijenjenom obliku, izlučuje se fecesom.

Metronidazol: Poluvrijeme iznosi 6-11 sati. Oko 6-15% doze metronidazola se izlučuje sa fecesom, 60-80% je nepromijenjeno i izlučuje se u urinu, kao i njegovi metaboliti. Oko 20% metronidazola se izlučuje u urinu kao nepromijenjeni lijek.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Podaci iz prekliničkih ispitivanja farmakologije, toksičnosti ponavljane doze, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reprodukcijske toksičnosti pokazali su da nema posebne opasnosti za ljude.

U mikrobiološkom *in vitro* ispitivanju, nije bilo sinergističkih ili antagonističkih interakcija protiv *Candida*

albicans, *Streptococcus* (Lancefield Grupa B), *Gardnerella vaginalis* i *Trichomonas vaginalis* između aktivnih supstanci ove kombinacije.

Neklinička ispitivanja provedena sa kombinacijom od 750 mg metronidazola i 200 mg mikonazol nitrata pokazuju da nema pojačavanja ili sinergizma što se tiče letalnih ili toksičnih učinaka sastojaka kod ženki štakora.

U ispitivanju iritacije sluznice vagine kod ženki Beagle pasa sa istom kombinacijom, zaključeno je da ona ne izaziva iritaciju sluznice vagine, kao ni kliničke, biohemijske i hematološke promjene. U istom ispitivanju, lokalni i sistemski toksični učinci nisu otkriveni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Witepsol

6.2. Inkompatibilnosti

Nema nikakvih poznatih inkompatibilnosti.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na sobnoj temperaturi do 25°C.

Nemojte koristiti nakon isteka roka trajanja koji je naznačen na pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

PVC/LDPE dvoslojna (duplex) folija.

Veličina pakovanja: 7 vagitorija.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim zahtjevima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept (Rp).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA: (administrativno sjedište)

Exeltis İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş.
Kültür Mahallesi Nispetiye Caddesi No: 56
Akmerkez B Blok Kat: 6 Daire: 574
Etiler-Beşiktaş / İstanbul, Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA: (mjesto puštanja lijeka u promet)

Exeltis İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş.
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi
Gaziosmanpaşa Mahallesi Fatih Bulvarı No: 19/2
Çerkezköy-Tekirdağ, Turska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

“MEDIS INTERNATIONAL“ d.o.o. Sarajevo
Ahmeta Muratbegovića 2
71000 Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Neo-Penotran Forte, vagitorija, 750 mg + 200 mg, 7 vagitorija: 04-07.3-2-4139/23, od 08.07.2024.godine

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

08.07.2024.godine