

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEO-PENOTRAN® FORTE-L 750 mg/ 200 mg/ 100 mg ovül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 vajinal ovül için;

Metronidazol 750 mg

Mikonazol nitrat 200 mg

Lidokain 100 mg (57 mg Lidokain'e eşdeğer 70,25 mg Lidokain HCl + 43 mg Lidokain)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Vajinal ovül

Beyazımsı sarı renkli elipsoid ovül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Candida albicans'ın oluşturduğu kandidal vulvovajinit; *Gardnerella vaginalis* ve anaerob bakterilerin oluşturduğu bakteriyel vajinoz ile karma vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Doktora danışmadan kullanılmamalıdır.

Hekim tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde:

Tedaviye başlarken 7 gün süreyle yalnızca akşamları birer ovül vajen derinliğine uygulanır. Tekrarlayan dirençli vakalarda 14 gün süreyle, akşam 1 vajinal ovül önerilebilir.

Adet (menstruasyon) döneminde kullanıldığında NEO-PENOTRAN® FORTE L'nin etkisi azalabileceğinden veya kullanım zorluğu meydana gelebileceğinden, bu dönemde kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

Uygulama şekli:

Yalnız intravajinal kullanım içindir. NEO-PENOTRAN® FORTE L sırtüstü yatar pozisyonda, vajen derinliğine uygulanmalıdır.

Yutulmamalı veya başka bir yoldan uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Metronidazolün eliminasyon yarı ömrü böbrek yetmezliği varlığında değişmeden kalır. Bu nedenle, metronidazol dozajının azaltılmasına gerek yoktur. Ancak bu tür hastalar metronidazol metabolitlerini tutarlar. Bunun klinik önemi şu anda bilinmemektedir.

Hemodiyalize giren hastalarda metronidazol ve metabolitleri sekiz saatlik diyaliz süresi boyunca etkin bir şekilde uzaklaştırılır. Bu nedenle, metronidazol hemodiyalizden hemen sonra yeniden uygulanmalıdır.

Aralıklı periton diyalizi (IDP) veya sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) uygulanan böbrek yetmezliği olan hastalarda NEO-PENOTRAN® FORTE L dozajında rutin bir ayarlama yapılmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Metronidazol esas olarak hepatik oksidasyon ile metabolize olur. İleri karaciğer yetmezliği varlığında metronidazol klirensinde önemli bozulma meydana gelebilir. Hepatik ensefalopatisi olan hastalarda önemli birikim meydana gelebilir ve sonuçta ortaya çıkan yüksek plazma metronidazol konsantrasyonları ensefalopati semptomlarına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, NEO-PENOTRAN® FORTE L hepatik ensefalopatisi olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki çocuklara uygulanmaz.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üstündekilere erişkin dozu uygulanır.

4.3. Kontrendikasyonlar

NEO-PENOTRAN® FORTE L,

- Bileşimindeki etkin maddelere veya imidazol türevleri gibi bunların türevlerine, 6.1 de listelenen yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı bulunanlarda,
- Tedavi sırasında veya tedavi bitiminden en az 48 saat sonrasında alkol kullananlarda,
- Tedavi sırasında veya son 2 hafta içinde disülfiram kullananlarda,
- Gebeliğin ilk üç ayında,

- Gebeliğin ilk üç aylık süresi boyunca trikomonal vajiniti olan hastalarda,
- Porfiri, epilepsi ve ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Trichomonas vaginalis ortadan kaldırıldıktan sonra gonokok enfeksiyonunun devam etme olasılığı vardır.

Hastalar metronidazolün idrarı koyulaştırabileceği konusunda uyarılmalıdır. Böbrek ve karaciğer yetmezliği hakkında bilgi için lütfen bölüm 4.2'ye bakınız.

Nöropati (santral ve periferik)

NEO-PENOTRAN® FORTE L uygulamasının 10 günden uzun bir süre boyunca uygulanması gerekliyse düzenli klinik ve laboratuvar takibi (özellikle lökosit sayısı) önerilmektedir ve hastalar periferik veya merkezi nöropati gibi (paraestezi, ataksi, baş dönmesi konvülsif nöbetler gibi) advers reaksiyonlara karşı takip edilmelidir.

Sistemik Metronidazol, nörolojik kötüleşme riski nedeniyle aktif veya kronik ciddi periferik ve merkezi sinir sistemi hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Cockayne Sendromlu hastalarda hepatotoksisite

Sistemik kullanım için metronidazol içeren ürünler ile Cockayne sendromlu hastalarda tedavi başlangıcından sonra çok hızlı başlayan ölümcül sonucu olan vakalar da dahil olmak üzere ciddi hepatotoksisite / akut karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu popülasyonda, metronidazol, dikkatli yarar/risk değerlendirmesinden sonra ve yalnızca alternatif bir tedavi mevcut değilse kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri, tedavinin başlamasından hemen önce, tedavi süresince ve sonrasında karaciğer fonksiyonu normal sınırlar içinde olana kadar veya başlangıç değerlerine ulaşılan kadar yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri tedavi sırasında belirgin şekilde yükselirse, ilaç kesilmelidir.

Cockayne sendromlu hastalara olası karaciğer hasarı semptomlarını derhal doktora bildirmeleri ve metronidazol almayı bırakmaları önerilmektedir.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Metronidazol ile, Stevens Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) veya akut jeneralize eksantematöz püstüloz (AGEP) gibi ciddi büllöz deri reaksiyonları vakaları bildirilmiştir. SJS, TEN veya AGEP semptomları veya belirtileri varsa, NEO-PENOTRAN® FORTE L tedavisi derhal kesilmelidir.

Laboratuvar testleri ile etkileşim

Metronidazol kandaki bazı kan testi belirlemeleriyle (aminotransferaz [ALT], aspartataminotransferaz [AST], laktat dehidrogenaz [LDH], trigliseritler, glukoz) etkileşime girerek yanlış negatif veya anormal derecede düşük sonuçlara yol açabilir.

Bu analitik belirlemeler, nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen (NADH) nikotinamid adenin dinükleotide (NAD) oksitlendiğinde meydana gelen ultraviyole absorbansındaki azalmaya

dayanmaktadır.

Interferans, pH 7'de NADH (340 nm) ve metronidazolün (322 nm) absorpsiyon piklerindeki benzerlikten kaynaklanmaktadır.

Hastalar, idrar renginde koyulaşma olabileceği konusunda uyarılmalıdır. İnsanlarda gözlenen mutajenite riskine ilişkin yetersiz kanıt nedeniyle (bkz. Bölüm 5.3), NEO-PENOTRAN® FORTE L 'in gerekenden daha uzun süre kullanılması dikkatle düşünülmelidir.

Alkol ile birlikte kullanıldığında disülfiram benzeri reaksiyon (şiddetli baş ağrısı, yüz kızarması, bulantı, kusma, taşikardi, hipotansiyon vb.) görülebileceğinden tedavi süresince ve tedavi bittikten 48 saat sonrasına kadar alkol alınmamalıdır.

Sistemik kullanıma bağlı olarak metronidazol yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımda periferik nöropati ve konvülsiyona neden olabilmektedir. Sistemik olarak metronidazole ve disülfüram'ı aynı anda kullanan hastalarda psikotik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Cinsel olgunluğa erişmemiş kız çocuklarında ve bakirelerde kullanılmamalıdır.

Lidokain özellikle geniş deri yüzeylerine ve bilhassa da oklüzyon altında uygulandığında kalp ritm bozuklukları, nefes alma zorluğu, koma ve hatta ölüme yol açabilmektedir.

Mikonazol nitrat ve diğer mikonazol topikal formlarıyla tedavi sırasında anafilaksi ve anjiyoödem dahil olmak üzere ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık veya tahriş belirtileri ortaya çıkarsa, tedavi kesilmelidir.

NEO-PENOTRAN® FORTE L, ovül şeklinde, intravajinal olarak uygulandığından, **“Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi”** kısmında belirtildiği şekilde kullanıldığında bu etkilerin oluşması muhtemel değildir.

Lateks içeren kondom ve diyafram gibi kontraseptif ajanlar ile teması kontraseptif ajanların etkinliğini düşürebilir. Bu nedenle NEO-PENOTRAN® FORTE L kontraseptif diyafram ve prezervatifle temas etmemelidir.

NEO-PENOTRAN® FORTE L, tedavi süresince diğer vajinal ürünler (örn. tampon, duş ve spermisid) ile birlikte kullanılmamalıdır.

Trikomonal vajinit vakalarında eş tedavisi de gereklidir.

İnsanlarda mutajenite riski konusunda yeterli kanıt bulunmadığından (bkz. Bölüm 5.3), NEO-PENOTRAN® FORTE L normalden daha uzun süreli kullanımı söz konusu olduğunda dikkatli değerlendirilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanıldığında metronidazolün emilmesine bağlı olarak etkileşim

görülebılır;

Alkol: Hastalara metronidazol tedavisi sırasında ve disülfiram benzeri (antabus etki) reaksiyon riski nedeniyle en az 48 saat boyunca alkol almamaları önerilmelidir.

Disülfiram: Aynı anda metronidazol kullanan hastalarda psikotik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Varfarin tipi oral antikoagülanlar: Oral Metronidazol ile birlikte kullanıldığında, antikoagülan tedavisinin etki gücü artabileceğinden oral antikoagülan dozunun düşürülmesi gerekebilir. Bu nedenle kombine kullanımda protrombin düzeyleri sık aralıklarla kontrol edilmelidir. Heparin ile etkileşimi yoktur.

Lityum: Oral Metronidazolle birlikte kullanıldığında hastalarda olası böbrek hasarına dair kanıtlarla birlikte lityum tutulumu bildirilmiştir. Metronidazol verilmeden önce lityum tedavisi azaltılarak kesilmeli veya bırakılmalıdır. Metronidazol alırken lityum tedavisi gören hastalarda plazma lityum konsantrasyonları, kreatinin ve elektrolitler izlenmelidir.

Fenobarbital-fenitoin: Metronidazolün metabolize edilme hızını arttırarak yarılanma ömrünü 3 saate düşürür.

5-fluorourasil: Metronidazol, 5 fluorourasilin klirensini azaltır ve bu nedenle 5-florourasilin toksisitesinin artmasına neden olabilir.

Siklosporin: Siklosporin kullanan hastalarda serum düzeylerinde yükselme meydana gelebilir. Metronidazolle birlikte uygulama gerekiyorsa serum siklosporin ve serum kreatinin düzeyleri yakından izlenmelidir.

Busulfan: Metronidazol busulfanın plazma konsantrasyonunu ve böylelikle busulfanın toksisitesini ciddi düzeyde arttırabilir.

Amiodaron: Metronidazol, amidaronun metabolizmasını inhibe eder. Kardiyotoksisite riski artar (QTc aralığında uzama, torsades de pointes, kalp durması)

Astemizol ve terfenadin: Kesinlikle kullanılmamalıdır.

Karbamazepin: Etkileşim mekanizması bilinmemektedir. Ancak, metronidazol muhtemelen karbamazepinin metabolizmasını inhibe etmektedir.

Veküronyum: (depolarizasyonsuz nöromusküler bloke edici ilaç): Metronidazol veküronyumun etkisini güçlendirir.

Kolestiramin: Metronidazolün emiliminin azalmasına ve dolayısıyla etkisinin azalmasına yol açabilir.

Ergot alkaloidleri: Metronidazol sitokrom P450 3A4 sistemini inhibe eder böylece ergot türevlerinin metabolizması azalır. Ergotizm riski (bulantı, kusma, vazospastik iskemi) artar.

Metronidazol treponemayı immobilize eder ve bu nedenle Treponema pallidum immobilizasyon testinde yanlış pozitif sonuç verir.

Metronidazol, ultraviyole absorbans yöntemi kullanılarak ölçüm yapıldığında AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, trigliseridler veya glukoz ölçümlerinde değişiklik oluşturabilir.

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanıldığında mikonazol nitratin emilmesine bağlı olarak etkileşim görülebilir;

Mikonazol nitrat sistemik olarak uygulandığında CYP3A4/2C9 enzimlerini inhibe ettiği bilinmektedir. Topikal uygulama sonrasında sistemik biyoyararlanım sınırlı olduğundan, klinik olarak anlamlı etkileşimler nadirdir. Ancak, varfarin gibi oral antikoagülan kullanan hastalarda dikkatli olunmalı ve antikoagülan etkinin izlenmesi önerilir.

Mikonazol nitrat ile birlikte uygulandığında, CYP2C9 tarafından metabolize edilen diğer ilaçların (örneğin oral hipoglisemikler ve fenitoin) ve ayrıca CYP3A4 tarafından metabolize edilenlerin (örneğin simvastatin ve lovastatin gibi HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile dihidropiridinler ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri) etkileri ve yan etkileri artabilir; bu nedenle dikkatli olunmalıdır.

Asenokumarol, Anisindion, Dikumarol, Fenindion, Fenprokumon, Varfarin: Kanama riskinde artış,

Astemizol, sisaprid ve terfenadin: Mikonazol bu ilaçların metabolizmasını inhibe ederek plazma konsantrasyonlarını artırır,

Fenitoin ve fosfenitoin: Fenitoin toksisite riskinde artış (ataksi, hiperrefleksi, nistagmus, tremor),

Fentanil: Opioid etkilerin artması ya da uzun sürmesi (santral sinir sistemi depresyonu, solunum depresyonu),

Glimepirid: Hipoglisemi,

Karbamazepin: Karbamazepin metabolizmasında azalma,

Oksibutinin: Oksibutininin metabolizmasının inhibe edilmesi sonucu oksibutinine maruziyet veya plazma konsantrasyonunda artış (ağızda kuruluk, kabızlık, baş ağrısı),

Oksikodon: Oksikodon plazma konsantrasyonunda artış ve klerensinde azalma,

Pimozid: Kardiyotoksisite riskinde artış (QT uzaması, torsades de pointes, kalp durması),

Siklosporin: Siklosporin toksisite riskinde artış (renal disfonksiyon, kolestaz, parestezi),

Teofilin: Mikonazol nitrat teofilinin metabolizmasını inhibe ederek plazma konsantrasyonlarını

artırabilir,

Tolterodin: Zayıf sitokrom P450 2D6 aktivitesi olan bireylerde tolterodin biyoyararlanımında artış,

Trimetrexat: Trimetrexat toksisitesinde artış (kemik iliği baskılanması, renal ve hepatik disfonksiyon ve gastrointestinal ülserasyon).

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanıldığında lidokainin emilmesine bağlı olarak etkileşim görülebilir;

Antiaritmik ürünler: Lidokain toksisitesinde artış,

Fenitoin veya barbitüratlar: Lidokain plazma düzeyinde düşme-,

Propranolol: Lidokain plazma klirensinde azalma,

Simetidin: Lidokain plazma klirensinde azalma.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

NEO-PENOTRAN® FORTE L kombinasyonunu oluşturan etkin maddelerin fetus ve yenidoğan gelişimine etkileri tam olarak bilinmediğinden, ilacı kullanmak zorunda olanlar uygun bir doğum kontrol yöntemi ile gebelikten korunmalıdır.

Gebelik Dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda NEO-PENOTRAN® FORTE L'nin birinci trimesterde kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu yüzden NEO-PENOTRAN® FORTE L gebeliğin birinci trimesterinde kullanılmamalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde yarar/zarar oranı

hekim tarafından değerlendirilmelidir.

NEO-PENOTRAN® FORTE L kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon Dönemi

Metronidazol anne sütüne geçtiğinden tedavi sırasında bebek süten kesilmelidir; tedavi bittikten 24 - 48 saat sonra emzirmeye devam edilebilir.

Lidokainin ve mikonazolün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemekle birlikte emziren kadınlarda dikkatle kullanılması tavsiye edilmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Tek başlarına verildiklerinde ne metronidazol, ne mikonazol nitrat, ne de lidokainin insan ya da hayvanların fertilitesi üzerine zararlı etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sistemik olarak kullanılan metronidazol motorlu araç ve makine kullanımını etkileyebilir. Sistemik uygulamaya kıyasla metronidazol vajinal yoldan daha düşük oranlarda emilir. NEO-PENOTRAN® FORTE L kullanımı baş dönmesi, ataksi, yorgunluk ve halsizlik yapabileceğinden, motorlu araç ve makine kullanımını etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yan etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metronidazolün vajinal yolla uygulanması, oral yolla kıyaslandığında çok düşük plazma düzeylerine (% 2 - 12) neden olduğundan, sistemik yan etki insidansı da çok düşüktür. Mikonazol nitrat, vajinal yolla uygulanan diğer tüm imidazol türevi antifungal ilaçlar kadar (% 2 - 6) vajinal iritasyona (yanma - kaşıntı) yol açabilir.

Bu belirtiler ovül bileşiminde bulunan lidokainin lokal anestetik etkisiyle önlenabilir. Vajinitlerde vajen mukozası iltihaplanmış olabildiğinden; ilk vajinal ovül uygulandığında, ya da tedavinin üçüncü gününe doğru vajinada yanma ve kaşıntı ile vajinal iritasyon bulguları ortaya çıkabilmektedir. Bu şikayetler tedaviye devam edildiğinde hızla azalarak kaybolmaktadır. Çok şiddetli iritasyon bulguları varsa tedavi kesilmelidir.

Lidokainin NEO-PENOTRAN® FORTE L'den emilimi çok düşük düzeydedir. Lokal anesteziklerle gerçek anlamda görülen advers etkiler, hastaların 1/1000'inden daha azında görülür.

NEO-PENOTRAN® FORTE L'nin içerdği etkin maddelerin sistemik kullanımına bağlı olarak görülebilen istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Agranülositoz, nötropeni, trombositopeni, pansitopeni

Bilinmiyor: Lökopeni, methemoglobinemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Anafilaksi

Bilinmiyor: Anjiyoödem, ürtiker, ateş, hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar:

Çok seyrek: Ruhsal değişiklikler, konfüzyon ve halüsinasyon dahil psikotik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresif ruh hali

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: İlacın kesilmesi durumunda düzelebilen ensefalopati (örneğin, konfüzyon, ateş, baş ağrısı, halüsinasyon, paralizi, ışığa hassasiyet, hareket bozukluğu, ense sertliği) ve subakut serebellar sendrom (örneğin, ataksi, dizatri, yürüyüş bozukluğu, nistagmus ve tremor). Sersemlik, konvülsiyonlar, uykusuzluk, baş ağrısı

Bilinmiyor: Yoğun ve/veya uzun süreli metronidazol tedavisi sırasında periferik duysal nöropati veya geçici epileptiform nöbetler bildirilmiştir. Birçok vakada tedavinin kesilmesi veya dozajın azaltılması durumunda nöropati yok olmuştur. Yorgunluk veya halsizlik, solgunluk, karıncalanma, his kaybı, parestezi, dezoryantasyon, ajitasyon, psikoz, nöbet, konuşmanın bozulması, hiperestezi, hipoestezi, letarji, halüsinasyonlar, sıcaklık hissi, sinirlilik, tedirginlik, öfori, uyku hali, bulanık veya çift görme, üşüme, tremor, bilinç kaybı, koma (nadir), anksiyete, insomnia, ataksi, aseptik menenjit, vertigo.

Göz hastalıkları:

Çok seyrek: Çoğunlukla geçici olmak üzere diplopi ve miyopi gibi görme bozuklukları.

Bilinmiyor: Optik nöropati/nöritis

Kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: İşitme bozukluğu / işitme kaybı (sensorinöral dahil), kulak çınlaması

Kardiyak hastalıkları:

Bilinmiyor: Özellikle QT aralığını uzatma potansiyeli olan ilaçlarla birlikte metronidazol uygulandığında QT uzaması bildirilmiştir

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Tat almada değişiklik, oral mukozit, ağızda metalik tat, bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve diyare gibi gastrointestinal bozukluklar, ağız kuruluğu, iştahsızlık, abdominal ağrı veya kramp

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde (AST, ALT, alkalen fosfataz) artış, kolestatik hepatit veya miks hepatit ve hepatoselüler karaciğer hasarı, ilaç kesilmesiyle geri dönüşümlü sarılık ve pankreatit. Diğer antibiyotiklerle kombine olarak metronidazol ile tedavi edilen hastalarda karaciğer transplantasyonu gerektiren karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir.

Cockayne Sendromu olan hastalarda, metronidazolün sistemik kullanımına başladıktan sonra çok hızlı başlayan ve ölümlü sonuçlanan vakalar da dahil olmak üzere ciddi geri dönüşümsüz hepatotoksisite/akut karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm4.4).

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ürtiker

Çok seyrek: Cilt döküntüleri, püstüler döküntüler, akut jeneralize eksantematöz püstüloz (AJEP), kaşıntı, yüz kızarıklığı (flushing)

Bilinmiyor: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), fiks ilaç erupsiyonu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok seyrek: Miyalji, artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Çok seyrek: İdrar renginde koyulaşma (metronidazol metabolitine bağlı olarak)

Bilinmiyor: Dizüri, idrar yolu enfeksiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Vajinal akıntı

Yaygın: Vajinit, vulvovajinal iritasyon, pelvik rahatsızlık, dismenore

Yaygın olmayan: Susama hissi

Seyrek: Vajinada yanma, kaşıntı, tahriş, karın ağrısı, deri döküntüleri, alerjik reaksiyonlar (anafilaktik şok), ısı artışı, aşırı duyarlılık reaksiyonları,

Bilinmiyor: Lokal iritasyon ve hassasiyet, kontakt dermatit

İntravajinal uygulamada, metronidazol ve lidokainin kan düzeyleri sistemik uygulamalara kıyasla çok daha düşük olduklarından bu yan etkiler çok daha seyrek görülür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Fazla miktarda ovül uygulandığında metronidazole bağlı sistemik etkiler görülebilir; ancak vajinal yoldan uygulanan metronidazolün hayatı tehdit edici belirtilere yol açması beklenmez.

Doz aşımında semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanır. Metronidazolün antidotu yoktur. 12 gram metronidazolün oral intihar amaçlı doz aşımı kullanımı raporlanmış, semptomlar kusma, ataksi ve hafif dezoryantasyonla sınırlı kalmıştır almış olanlarda iyileşme sağlanabilir.

Metronidazole bağlı olarak bulantı, kusma, abdominal ağrı, diyare, kaşıntı, ağızda metalik tat, ataksi, baş dönmesi, parestezi, konvülsiyon, lökopeni, idrar renginde koyulaşma; mikonazol nitrata bağlı olarak ağızda ve boğazda yanma hissi, anoreksi, bulantı, kusma, baş ağrısı, diyare görülebilir. Lidokain özellikle geniş deri yüzeylerine ve bilhassa çok yüksek dozda uygulandığında kalp ritm bozuklukları, nefes alma zorluğu, koma ve hatta ölüme sebebiyet verebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Antibakteriyel, antiprotozoal, antifungal, anestetik, imidazol türevlerinin kombinasyonları.

ATC Kodu: G01AF20

NEO-PENOTRAN® FORTE L, antifungal olarak mikonazol nitrat ve antibakteriyel, antitrikomonal etkili madde olarak metronidazol, lokal anestetik etkili bir madde olarak da lidokain içerir. Mikonazol nitrat, *Candida albicans* dahil patojen mantarlara etkili geniş spektrumlu sentetik imidazol türevi bir antifungaldır. Gram pozitif bakterilere de etkilidir. Mikonazol nitrat etkisini sitoplazmik membranda bulunan ergosterol sentezi üzerinden gösterir. Mikonazol nitrat *in vitro* olarak *Candida* türlerine karşı mikotik hücrenin permeabilitesini değiştirir ve hücrenin glukoz kullanımını inhibe eder.

Metronidazol, 5-nitroimidazol grubu, anaerobik bakterilerin karıştığı çoğu enfeksiyonlar ve protozoaların sebep olduğu enfeksiyonlara karşı etkili antiprotozoal, antibakteriyel maddedir. Metronidazol, *Trichomonas vaginalis* ve *Gardnerella vaginalis* ile anaerob streptokoklar dahil anaerob bakterilere etkilidir.

Lidokain nöron membranını stabilize ederek sinir iletimini bloke eden, lokal anestetik etkili bir maddedir.

Mikonazol, metronidazol ve lidokain birbirleri ile sinerjistik veya antagonistik etkili değildirler.

NEO-PENOTRAN® FORTE L ile 35 vajinitli hastada yapılan etkililik ve güvenlilik çalışmasında mikrobiyolojik iyileşme oranları 8. gün (Vizit 2) ve 3. hafta için (Vizit 3) sırasıyla % 84 ve % 92; aynı dönemlerde klinik iyileşme oranları ise % 88 tespit edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Mikonazol nitrat: İntravajinal uygulamada çok düşük miktarlarda emilir (dozun % 1.4 kadarı). NEO-PENOTRAN® FORTE L uygulamasını takiben plazmada mikonazol nitrat saptanamamıştır.

Metronidazol: İntravajinal uygulamada biyoyararlanımı oral yola kıyasla yaklaşık % 20'dir. NEO-PENOTRAN® FORTE L uygulamasını takiben metronidazolün plazma kararlı durum düzeyleri 1.1-5.0 µg/ml'ye ulaşmıştır.

Lidokain: Lidokain hasarlı deriden ve mukoz membranlardan çok düşük miktarlarda emilir. NEO-PENOTRAN® FORTE L uygulamasını takiben plazmada lidokain çok düşük düzeyde emilmiş, plazma kararlı durum düzeyleri 0.04 – 1 µg/ml'ye ulaşmıştır.

Dağılım:

Mikonazol nitrat: Proteinlere bağlanma oranı % 90-93 kadardır. Beyin-omurilik sıvısına zayıf şekilde dağılım gösterirken diğer dokulara dağılımı iyidir. Dağılım hacmi 1400 L'dir.

Metronidazol: Metronidazol safra, kemik, göğüs, süt, serebral apse, beyin-omurilik sıvısı, karaciğer ve karaciğer apsesi, salya, seminal ve vajinal sıvılar gibi vücut dokuları ve sıvılarına, plazmadakine yakın konsantrasyonlarda ve geniş ölçüde dağılır. Plasentayı aşar ve hızlı bir biçimde fetal dolaşıma girer. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 20'den fazla değildir. Dağılım hacmi 0.25-0.85 L/kg'dır.

Lidokain: Oral veya intravenöz yoldan uygulandığında lidokain barsaklarda, idrarda ve düşük miktarda feçeste, saptanmıştır. Değişmemiş ilaç ve metabolitleri idrarda tayin edilmiştir. Lidokain plazma proteinlerine (primer olarak α 1-asitglkoproteine, daha az olarak da albümine) % 33-% 80 oranında bağlanır. Dağılım hacmi 0.8-1.3 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Mikonazol nitrat: Karaciğerde metabolize edilir. Etkin olmayan iki metaboliti bulunmaktadır. (2,4-diklorofenil-1 H imidazol etanol ve 2,4-dikloromandelik asit)

Metronidazol: Karaciğerde oksidasyon suretiyle metabolize edilir, hidroksi metaboliti etkindir. İdrarla atılan iki major metaboliti hidroksi metaboliti ve asetik asid metaboliti olup, hidroksi metaboliti metronidazolün biyolojik aktivitesinin % 30'una sahiptir.

Lidokain: Karaciğerde metabolize edilir. Etkin olan monoetilglisinsilidid (MEGX) ve glisinsilidid (GX) metabolitleri bulunmaktadır.

Eliminasyon:

Mikonazol nitrat: Yarı ömrü 24 saattir. % 1'den azı böbrekler yolu ile atılır. Yaklaşık % 50'si, çoğunlukla değişmeden, feçes ile atılır.

Metronidazol: Yarı ömrü 6-11 saattir. Sistemik veya topikal olarak uygulandığında, metronidazol dozunun % 6-15'i fekal yolla, % 60-80'i değişmeden ve metabolitleri halinde idrarla atılır. Değişmeden idrarla atılan ilaç oranı % 20'dir.

Lidokain: Metabolitleri ve değişmemiş şekli (uygulanan dozun % 10'u) halinde böbreklerden atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Genel toksisite çalışmalarında gözlenen etkiler, yalnızca insan maruziyetini belirgin şekilde aşan dozlarda ortaya çıkmış ve bu nedenle klinik kullanım açısından sınırlı öneme sahip olduğu değerlendirilmiştir.

Lidokain HCl, in vitro ve in vivo genotoksisite çalışmalarında genotoksik etki göstermemiştir. Ancak, hidroliz ürünü ve metaboliti olan 2,6-ksilidin bazı testlerde, özellikle metabolik aktivasyon sonrası, karışık genotoksik etki göstermiştir.

Lidokain ile karsinogenite çalışması yapılmamıştır. 2,6-ksilidin ile yapılan çalışmalarda, erkek ve dişi sıçanların diyetine karıştırılarak uygulanan bu madde; nazal olfaktör epitelde sitotoksisite, hiperplazi ve burun boşluğunda karsinom ve adenom oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca karaciğer ve cilt altı dokuda tümörojenik değişiklik gözlenmiştir. Bu bulguların insanlar için riski belirsiz olduğundan, lidokainin yüksek dozlarla uzun süreli kullanımı önerilmez.

Lidokain, sıçanlarda plazma düzeyleri hastalardaki maruziyetin 50 katına kadar çıktığında bile genel üreme performansı, dişi fertilitesi ve embriyo-fetal gelişim/teratojenite üzerinde olumsuz etki göstermemiştir.

Erkek fertilitesi, doğum ve doğum sonrası gelişim ile ilgili hayvan verileri ise yetersizdir.

Metronidazolün kronik oral uygulamasını takiben, fare ve sıçanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte hamsterlarda yapılan benzer çalışmalarda, negatif sonuçlar elde edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda insanlarda karsinogenik risk artışına ilişkin açık bir kanıt elde edilmemiştir.

Metronidazolün bakterilerde *in vitro* olarak mutajenik olduğu gösterilmiştir. *In vitro* olarak yapılan memeli hücrelerindeki çalışmalarla, *in vivo* olarak yapılan kemirgen veya insanlardaki çalışmaların bazılarında metronidazolün mutajenik etkileri rapor edilirken, bazı çalışmalarda metronidazolün mutajenik etkisine dair yeterli kanıt bulunamamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Katı yağ

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Kutu üzerinde yazılı son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/LDPE çift katlı folyo ovül ambalajı Ambalaj büyüklüğü: 7 vajinal ovül

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Kültür Mah. Nispetiye Cad. No: 56
Akmerkez B Blok Kat:6 D:574
Etiler Beşiktaş / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

204/46

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 18.06.2004

Ruhsat yenileme tarihi : 21.04.2011

KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ