

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Negatol 100 mg ovuli.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ovulo contiene: policresulene 100 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Ovuli per uso vaginale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento antisettico nelle erosioni cervicali, cervico-vaginiti anche da *Trichomonas* e da mughetto (*monilia albicans*). Leucorrea.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Negatol è destinato esclusivamente ad un uso locale.

La posologia del Negatol deve essere adattata a seconda del quadro morboso in atto.

1 ovulo una sera sì e due no oppure a sere alterne, prima di coricarsi (avvalendosi dell'applicatore in dotazione) (vedere sezione 6.6).

La sera, in posizione coricata, introdurre un ovulo di Negatol nel fondo della vagina (coprendosi eventualmente con garza sterile e con un assorbente igienico). Prima di introdurre l'ovulo, immergerlo per qualche secondo in acqua.

La mattina seguente è consigliabile una irrigazione vaginale con sostanza acida.

Negatol non è indicato per il trattamento di bambini ed adolescenti sotto i 18 anni di età e di donne in post menopausa poiché ad oggi non c'è nessuna esperienza in questi gruppi di pazienti.

4.3. Controindicazioni

Negatol non deve essere usato in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Limite di applicazione: l'orificio interno del canale cervicale costituisce il limite anatomico oltre il quale Negatol non può essere utilizzato.

Il Negatol causa una intensa stimolazione dei processi di guarigione ed agisce sulle zone infiammate staccando ed espellendo in grande quantità i tessuti alterati patologicamente o necrotici. Tale eliminazione non deve in alcun modo preoccupare la paziente trattandosi in questo caso del fenomeno più evidente dell'azione terapeutica del prodotto. L'uso, specie se protratto, dei prodotti per applicazione topica può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso occorre interrompere il trattamento ed istituire una terapia adeguata.

Durante il trattamento con Negatol devono essere evitati i rapporti sessuali.

Durante il trattamento deve essere evitato l'uso di saponi che provocano irritazione. Come per tutte le terapie vaginali, Negatol non deve essere usato durante le mestruazioni.

Negatol non deve essere ingerito perché provoca lesioni esofagee. Nel caso di contatto con gli occhi risciacquare immediatamente con abbondante acqua.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono note segnalazioni relative al proposito.

Durante il trattamento con Negatol l'uso di altri farmaci locali sulla stessa area deve essere evitato, dal momento che non possono essere escluse delle interazioni.

4.6. Gravidanza e allattamento

In gravidanza è consigliabile l'uso dei soli ovuli (senza lavande) dietro prescrizione medica. Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di policresulene in gravidanza e durante l'allattamento. Gli studi su animali non indicano alcuna evidenza di malformazioni fetali e non è noto se il policresulene passa nel latte materno. Pertanto, il medicinale deve essere usato solo in caso di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico, dopo aver valutato il beneficio atteso per la madre in rapporto al possibile rischio per il feto.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nessuna nota

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione degli effetti indesiderati è basata sulle seguenti frequenze:

Molto comune: più di 1 su 10 pazienti trattati

Comune: meno di 1 su 10, ma più di 1 su 100 pazienti trattati

Non comune: meno di 1 su 100, ma più di 1 su 1.000 pazienti trattati

Raro: meno di 1 su 1.000, ma più di 1 su 10.000 pazienti trattati

Molto raro: meno di 1 su 10.000 pazienti trattati, incluse segnalazioni isolate.

Molto comune: secchezza della vagina

Comune: perdita di frammenti di membrana mucosa

In aggiunta, i seguenti effetti indesiderati sono stati riferiti per l'uso di preparazioni contenenti policresulene: orticaria, reazioni allergiche sistemiche (per esempio angioedema, orticaria generalizzata) fino all'anafilassi, candidiasi vaginale, prurito vulvare, perdita di frammenti di membrana mucosa, fastidio, secchezza della vagina, sensazione di corpo estraneo presente in vagina.

Se insorge una grave irritazione locale, Negatol deve essere interrotto e deve essere considerata una terapia antibatterica alternativa.

4.9. Sovradosaggio

Nessuno noto

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicrobici ed antisettici ginecologici

Codice ATC: G01AX03

Il principio attivo di Negatol (policresulene) è un prodotto di policondensazione formato da metilene-collegato con acidi m-cresolsulfonici con catena di varie lunghezze.

L'efficacia terapeutica di policresulene è dovuta a tre meccanismi di azione mutualmente interconnessi:

- azione antimicrobica sui batteri, funghi e protozoi;
- denaturazione selettiva del tessuto necrotico
- azione emostatica per coagulazione delle proteine del sangue e forte vasocostrizione.

Azione selettiva sui tessuti.

Il Negatol, di esclusivo impiego topico, agisce solamente sui tessuti alterati patologicamente o necrotici che vengono prontamente coagulati e successivamente staccati. Le strutture cellulari sottostanti ed adiacenti non vengono compromesse. I processi di guarigione sono stimolati e la ri-epitelizzazione è promossa tramite la coagulazione selettiva e la conseguente eliminazione del tessuto necrotico e patologicamente alterato. L'epitelio squamoso resistente è interessato appena

da policresulene, mentre solo alcuni secondi dopo l'entrata in contatto con policresulene l'epitelio colonnare mostra segni di rigonfiamento dei nuclei e del citoplasma con conseguente avvizzimento cellulare.

Negatol non provoca alcuna irritazione dei tessuti sani.

Il Negatol presenta pure un'azione astringente ed emostatica, secondaria alla forte costrizione delle miofibrille vasali, a seguito della stimolazione acida.

Attività battericida, fungicida e tricomonica.

Un effetto tricomonica, battericida e fungicida viene osservato in colture di Trichomonas, batteri, miceti e blastomiceti isolati già con soluzioni di Negatol allo 0,1% (rigonfiamento citoplasmatico, picnosi o lisi cellulare). Una caratteristica importante è la non interferenza sulla flora di Döderlein (fisiologicamente presente nella vagina). Nel trattamento locale della tricomoniasi sono previste concentrazioni più elevate, in quanto è necessario procedere alla coagulazione e all'eliminazione del muco presente, prima che si possa sviluppare pienamente l'effetto tricomonica. La tricomoniasi è un'affezione diffusa dell'apparato urogenitale che può colpire entrambi i sessi. Per un maggior controllo della tricomoniasi nella donna è quindi consigliabile abbinare al trattamento locale con Negatol un tricomonica per via generale.

In questi casi viene inoltre raccomandato un contemporaneo trattamento per via generale del partner.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Policresulene è sempre per uso locale, pertanto i convenzionali dati farmacocinetici non sono stati determinati.

Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari

Nessuna nota.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dopo l'applicazione locale policresulene non è tossico, come è stato dimostrato da circa 50 anni di esperienza clinica.

Tossicità acuta

La tossicità acuta è stata determinata come 360 mg/kg (somministrazione e.v.) e 2400 mg/kg (somministrazione orale) nel topo e 400 mg/kg (somministrazione e.v.) e 3500 mg/kg (somministrazione orale) nel ratto.

La DL₅₀ nel topo è più di 200 volte la dose umana e quella nel ratto più di 300 volte questa dose.

Tossicità cronica

Dopo 3 mesi di trattamento nessun segnale di tossicità sostanza-specifico è stato rilevato nei ratti con dosi 40 volte più alte della dose umana e nei cani con dosi 9 volte più alte della dose umana.

La tollerabilità cutanea di policresulene è stata investigata sulla pelle dorsale depilata nei topi. Policresulene applicato localmente in varie concentrazioni (4%, 11% e 36%) ha causato solo un arrossamento transitorio al giorno 10 di 14, persistito al massimo fin dopo la terza applicazione.

Tossicità riproduttiva

Studi sulle ratte e coniglie gravide hanno mostrato che la sostanza non ha alcun effetto embriotossico o teratogeno.

Mutagenicità / carcinogenicità

Non sono disponibili studi sulla carcinogenicità.

L'indagine sulla mutagenicità (test di Ames) era negativa.

Nonostante molti anni di uso terapeutico di policresulene, ad oggi non è emersa alcuna proprietà mutagena o carcinogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acqua depurata, poliossietilenglicole 4000, poliossietilenglicole 1500.

6.2. Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di 7 ovuli (con applicatore) per uso ginecologico.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Modalità di somministrazione

- 1) Prima dell'applicazione si raccomanda di immergere l'ovulo in acqua fredda per la durata di 2-3 secondi.
- 2) L'ovulo deve essere introdotto nel fondo della vagina la sera, in posizione coricata.
- 3) E' consigliabile l'applicazione di un assorbente igienico.

Istruzioni per l'uso dell'applicatore vaginale:

- lavare accuratamente la cannula in acqua tiepida saponata;
- fissare l'ovulo nell'incavatura della cannula (1)
- in posizione coricata, introdurre delicatamente la cannula munita dell'ovulo, in vagina fino a **raggiungere il fondo**, indi esercitare una leggera pressione sul pistoncino che staccherà l'ovulo (2)
- sfilare la cannula, lavarla con cura in acqua tiepida saponata, e conservarla per la prossima applicazione.

Se tessuti o oggetti in pelle entrano in contatto con Negatol, devono essere sciacquati immediatamente con acqua prima di venir asciugati. Gli strumenti ecc. devono essere posti in una bacinella d'acqua (possibilmente contenente 1-2% di bicarbonato di sodio) immediatamente dopo l'uso, prima di essere sterilizzati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Italia SpA – Via Elio Vittorini 129 – 00144 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Negatol 100 mg ovuli, astuccio da 7 ovuli - A.I.C. n. 004667022

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2013