

RANCANGAN LEAFLET

Flagystatin[®]

Metronidazole & Nystatin



Composition

Each ovule contains 500 mg metronidazole and 100,000 I.U. nystatin.

Excipients: semi-synthetic glycerides.

Pharmaceutical Form

Cone-shaped, pale-yellow, opaque ovule (not transparent).

Pharmacological Properties

Fungicide and bactericide, i.e. *Trichomonacide and anti-candidiasis*.

Indications

Mixed vaginal infections due to *Trichomonas vaginalis and Candida albicans*.

Dosage

One ovule daily, inserted deep into the vagina for 7 to 10 days.

Preferably, Flagyl oral tablets 250 mg twice daily should be given together with Flagystatin during the same period. Only in rare case a secondary course of treatment should be necessary.

Warnings and Precautions

- Where there is evidence of trichomonal infection in the male consort, he should be treated concurrently with oral Flagyl tablet to avoid re-infection.
- Should not be given during the first trimester of pregnancy. On second and third trimester, only to be used as paliative therapy.
- Therapy should be discontinued whenever irritation occured.
- As metronidazole is carcinogenic in mouse, it should be used only for the above-mentioned indication.
- Cases of severe hepatotoxicity/acute hepatic failure, including cases with a fatal outcome with very rapid onset after treatment initiation, in patients with Cockayne syndrome have been reported with products containing metronidazole for systemic use. In this population, metronidazole should therefore be used after careful benefit-risk assessment and only if no alternative treatment is available. Liver functions tests must be performed just prior to the start of therapy, throughout and after end of treatment until liver function is within normal ranges, or until the baseline values are reached. If the liver function tests become markedly elevated during treatment, the drug should be discontinued. Patients with Cockayne

syndrome should be advised to immediately report any symptoms of potential liver injury to their physician and stop taking metronidazole.

- If for compelling reasons, metronidazole must be administered longer than the usually recommended duration, it is recommended that hematological tests, especially leucocyte count should be carried out regularly and that patients should be monitored for adverse reactions such as peripheral or central neuropathy (such as paresthesia, ataxia, dizziness, vertigo, convulsive seizures).
- Severe cutaneous adverse reactions (SCARs): Serious skin reactions including Stevens- Johnson syndrome (SJS), and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) have been reported in association with FLAGYSTATIN treatment (see Adverse Reaction section). Cases of severe bullous skin reactions such as toxic epidermal necrolysis (TEN) have been reported with metronidazole (see Adverse Reactions section). Patients should be informed about the signs and symptoms of serious skin manifestations and monitored closely. Treatment should be discontinued at the first appearance of skin rash, mucosal lesions, or any other sign of skin hypersensitivity.
- For systemic and pessary formulations only
Cases of suicidal ideation with or without depression have been reported during treatment with Flagystatin. Patients should be advised to discontinue treatment and contact their healthcare provider immediately if they experience psychiatric symptoms during treatment.

Contraindications

No absolute contraindications, but should be used with care for hypersensitivity patients to any of the components.

Driving a Vehicle or Performing Other Hazardous Tasks

Patients should be warned about the potential for confusion, dizziness, vertigo, hallucinations, convulsions or eye disorders (see Section Adverse Reactions) and advised not to drive or operate machinery if these symptoms occur.

Pregnancy, Breastfeeding, and Fertility

Pregnancy

Should not be given during the first trimester of pregnancy. On second and third trimester, only to be used as palliative therapy.

Breastfeeding

There is insufficient information regarding the use of Flagystatin® during breastfeeding. Therefore, the use of Flagystatin® in breastfeeding women is not recommended. Consult your doctor or pharmacist before using this medication.

Fertility

No data available

Adverse Reactions

Gastrointestinal disorders

- Tongue discoloration/furry tongue (e.g. due to fungal overgrowth).

Nervous system disorders

- Reports of encephalopathy (e.g. confusion, vertigo) and subacute cerebellar syndrome (e.g. ataxia, dysarthria, gait impairment, nystagmus, and tremor), which may resolve with discontinuation of the drug.
- Headache
- Peripheral sensory neuropathy
- Convulsions
- Dizziness
- Aseptic meningitis
- Frequency not known: vertigo

Eye disorders

- Transient vision disorders such as diplopia, myopia blurred vision, decreased visual acuity, changes in color vision.
- Optic neuropathy/ neuritis.

Blood and lymphatic system disorders

- Cases of agranulocytosis, neutropenia and thrombocytopenia have been reported

Ear and Labyrinth disorders

- Hearing impaired/hearing loss (including sensorineural)
- Tinnitus

Cardiac disorders

- Frequency not known: QT prolongation has been reported, particularly when metronidazole was administered with drugs with the potential for prolonging the QT interval.

Hepatobiliary disorders

- Increase in liver enzymes (AST, ALT, alkaline phosphatase), cholestatic or mixed hepatitis and hepatocellular liver injury, sometimes with jaundice, have been reported.
- Cases of liver failure requiring liver transplant have been reported in patients treated with metronidazole in combination with other antibiotic drugs.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Metronidazole: Hypersensitivity reactions including flushing, urticaria and pustular eruptions, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). Rash and pruritus, fixed drug eruption. Cases of Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) have been reported. Many of these case reports revealed the use of concomitant medications known to be associated with SJS or TEN.

Nystatin: Local irritation or sensitizations have been reported after local application, treatment should be stopped if such reaction occurs. Skin reactions may occur; particularly Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and acute generalized exanthemous pustulosis (AGEP) have been reported.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reaction via farmakovigilans@kalventis.com and Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560

Email: pv-center@pom.go.id

Phone: +62-21-4244691 Ext. 1079

Website: <https://e-meso.pom.go.id/>

Interactions

Applies only to metronidazole:

Disulfiram: Psychotic reactions have been reported in patients who were using metronidazole and disulfiram concurrently.

Alcohol: Alcoholic beverages and drugs containing alcohol should not be consumed during therapy and for at least one day afterwards because of the possibility of a disulfiram-like (antabuse effect) reaction (flushing, vomiting, tachycardia).

Oral anticoagulant therapy (warfarin type): Potentiation of the anticoagulant effect and increased hemorrhagic risk caused by decreased hepatic catabolism. In case of coadministration, prothrombin time should be more frequently monitored and anticoagulant therapy adjusted during treatment with metronidazole.

Lithium: Plasma levels of lithium may be increased by metronidazole. Plasma concentration of lithium, creatinine and electrolytes should be monitored in patients under treatment with lithium while they receive metronidazole.

Cyclosporin: Risk of elevation of cyclosporin serum levels. Serum cyclosporin and serum creatinine should be closely monitored when coadministration is necessary.

Phenytoin or phenobarbital: Increased elimination of metronidazole resulting in reduced plasma levels.

5-Fluorouracil: Reduced clearance of 5-fluorouracil resulting in increased toxicity of 5-fluorouracil.

Busulfan: Plasma levels of busulfan may be increased by metronidazole, which may lead to severe busulfan toxicity.

Drugs that prolong QT interval: QT prolongation has been reported, particularly when metronidazole was administered with drugs with the potential for prolonging the QT interval.

Interferences with Laboratory and Diagnostic Test

Interference with laboratory tests:

Metronidazole may interfere with certain types of blood test determinations in blood (aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], lactate dehydrogenase [LDH], triglycerides, glucose), which may lead to false negative or an abnormally low result. These analytical determinations are based on a decrease in ultraviolet absorbance, a fact that occurs when nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen (NADH) is oxidized to nicotinamide adenine dinucleotide (NAD). The interference is due to the similarity in the absorption peaks of NADH (340 nm) and metronidazole (322 nm) at pH 7.

Storage

Store in a cool place (15° - 25°C)

Presentation

Box of 2 Blisters @ 5 Ovules

Reg. No. DKL0121201550A1

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Manufactured and Registered by:

PT Kalventis Sinergi Farma,

Jakarta – Indonesia

Approval date: Based on approval BPOM dated xxx - Standar Informasi Obat

INFORMASI UNTUK PENGGUNA

Flagystatin® Ovula

Metronidazole 500 mg & Nystatin 100.000 iu

Bacalah dengan cermat seluruh isi leaflet ini sebelum Anda memulai penggunaan obat ini. Leaflet ini adalah ringkasan dan Anda tidak akan dijelaskan mengenai informasi seluruhnya dari obat ini. Bicaralah dengan tenaga kesehatan tentang kondisi kesehatan dan pengobatan Anda dan tanyakan jika ada informasi terbaru untuk Flagystatin® ovula.

Peringatan dan Perhatian yang serius

Kasus gagal hati yang parah (termasuk kasus yang menyebabkan kematian) pada pasien dengan sindrom *Cockayne* telah dilaporkan dengan produk yang mengandung metronidazol untuk penggunaan sistemik. Jika Anda menderita sindrom *Cockayne*, dokter Anda harus memeriksa dengan rutin fungsi hati Anda selama dan setelah perawatan.

1. Apa kegunaan Flagystatin® ovula?

Flagystatin® ovula digunakan untuk mengobati infeksi vagina yang disebabkan oleh *Trichomonas vaginalis* dan *Candida albicans*.

2. Bagaimana cara kerja Flagystatin® ovula?

Flagystatin® ovula membunuh mikroorganisme penyebab infeksi vagina.

3. Apa kandungan Flagystatin® ovula?

Zat aktif: metronidazole dan nistatin

Eksipien: semi-sintetik gliserida

4. Deskripsi Flagystatin® ovula:

Flagystatin® ovula merupakan ovula berbentuk kerucut, terbuat dari massa berwarna kuning pucat dan tidak transparan. Setiap ovula mengandung 500 mg metronidazole dan 100,000 IU nystatin.

5. Jangan gunakan Flagystatin® ovula jika:

Obat ini harus digunakan dengan hati-hati untuk pasien yang memiliki alergi (hipersensitivitas) terhadap kandungan dari obat ini.

6. Peringatan dan Perhatian:

- Jika terdapat bukti adanya infeksi trikomonal (infeksi seksual yang menular akibat *Trichomonas vaginalis*) pada pasangan seksual Anda, maka pasangan Anda harus

diobati secara bersamaan dengan Flagyl tablet oral untuk menghindari terjadinya kembali infeksi.

- Tidak boleh digunakan pada trimester pertama kehamilan. Pada trimester kedua dan ketiga kehamilan hanya boleh digunakan sebagai terapi paliatif.
- Terapi harus dihentikan jika terjadi iritasi.
- Metronidazol hanya boleh digunakan untuk indikasi yang sudah disebutkan di atas pada bagian **1. Apa kegunaan Flagystatin® ovula?**
- Pada pasien dengan sindrom Cockayne (kelainan genetik yang menyebabkan korbannya bertubuh pendek dan mengalami penuaan dini), metronidazol harus digunakan setelah penilaian manfaat-risiko yang cermat dan hanya jika tidak tersedia pengobatan alternatif lain karena ada laporan kasus kerusakan hati berat/gagal hati akut, termasuk kasus. yang berakibat fatal.
- Jika karena alasan kuat, metronidazol harus diberikan lebih lama dari durasi yang biasanya direkomendasikan, disarankan agar tes hematologi (pemeriksaan darah lengkap), terutama pemeriksaan jumlah leukosit yang harus dilakukan secara teratur dan pasien harus dipantau untuk mengetahui adanya reaksi yang tidak diinginkan seperti kerusakan saraf tepi dan saraf pusat (seperti kesemutan, gangguan gerak dan keseimbangan tubuh, pusing, vertigo, kejang kejang).
- Reaksi kulit yang parah (SCARs): Reaksi kulit yang serius termasuk sindrom *Stevens-Johnson* (SJS), dan *acute generalized exanthematous pustulosis*/AGEP (reaksi alergi kulit yang parah) telah dilaporkan berkaitan dengan pengobatan Flagystatin ovula (lihat bagian 9. Efek samping yang mungkin terjadi). Reaksi kulit bulosa yang parah seperti *toxic epidermal necrolysis*/TEN (kondisi kulit langka akibat reaksi hipersensitivitas terhadap berbagai penyebab dan kondisi medis tertentu) telah dilaporkan dengan metronidazol (lihat bagian reaksi yang tidak diinginkan). Dokter akan memberitahu tentang tanda dan gejala manifestasi kulit yang parah dan akan memberitahu kapan pengobatan harus dihentikan.
- Jika mengalami gangguan kejiwaan (Hasrat bunuh diri dan tanda depresi) agar segera menghubungi dokter.

Berkendara atau Melakukan Tugas Berbahaya Lainnya

Pasien harus diperingatkan akan potensi kebingungan, pusing, vertigo, halusinasi, kejang atau gangguan mata (lihat 9. Efek samping yang mungkin terjadi) dan disarankan untuk tidak mengemudi atau mengoperasikan mesin jika gejala ini terjadi.

Kehamilan, Menyusui, dan Kesuburan

Kehamilan

Jika Anda sedang hamil, berpotensi hamil atau sedang merencanakan untuk hamil, beritahukan kepada dokter Anda sebelum menggunakan obat ini. Flagystatin® tidak boleh digunakan pada trimester pertama kehamilan.

Menyusui

Tidak terdapat informasi yang cukup tentang penggunaan Flagystatin® selama menyusui. Untuk itu, penggunaan Flagystatin® pada wanita menyusui tidak direkomendasikan. Tanyakan kepada dokter atau apoteker Anda sebelum menggunakan obat ini.

Kesuburan

Tidak terdapat data

7. Obat-obat berikut ini dapat berinteraksi dengan Flagystatin® ovula

- Disulfiram
- Alkohol
- Terapi antikoagulan oral (tipe warfarin)
- Litium
- Siklosporin
- Fenitoin atau fenobarbital
- 5-fluoroasil
- Busulfan

Gangguan pada pemeriksaan laboratorium:

Metronidazol dapat mengganggu beberapa jenis penentuan tes darah dalam darah yang dapat menyebabkan hasil negatif palsu.

8. Bagaimana cara menggunakan Flagystatin® ovula

Dokter akan menjelaskan cara penggunaan obat ini

Satu ovula per hari, dimasukkan jauh ke dalam vagina selama 7 sampai 10 hari.

Sebaiknya Flagyl tablet 250 mg oral dua kali sehari diberikan bersamaan dengan Flagystatin® ovula dalam periode yang sama.

Dalam kasus yang jarang terjadi pengobatan sekunder harus dilakukan

Jika Anda menggunakan Flagystatin® ovula lebih banyak dari seharusnya:

Jika Anda atau pasien yang Anda rawat menggunakan Flagystatin ovula lebih banyak dari yang seharusnya, segera hubungi petugas kesehatan walaupun tidak ditemukan adanya gejala

Jika Anda lupa menggunakan Flagystatin® ovula:

Jika Anda melewatkan satu dosis Flagystatin, mintalah saran dari ahli kesehatan Anda. Jangan memasukkan dua dosis pada saat yang sama. Jangan mengganti dosis yang terlewat.

9. Efek samping yang mungkin terjadi:

Gangguan saluran cerna

- Perubahan warna lidah/adanya rambut-rambut halus pada lidah (misalnya karena pertumbuhan jamur yang berlebihan).

Gangguan sistem saraf

- Gangguan otak (misalnya kebingungan, vertigo) dan kelainan saraf di otak bagian belakang (misalnya gangguan gerak dan keseimbangan tubuh, gangguan berbicara,

gangguan gaya berjalan, gerakan bola mata yang cepat dan berulang, dan tremor), yang dapat diatasi dengan penghentian obat.

- Sakit kepala
- Kerusakan sistem saraf tepi
- Kejang
- Pusing
- Peradangan pada lapisan otak
- Frekuensi tidak diketahui: vertigo

Gangguan mata

- Gangguan penglihatan sementara seperti penglihatan ganda, rabun jauh, penglihatan kabur, penurunan ketajaman penglihatan, perubahan penglihatan warna.
- Peradangan pada saraf mata

Gangguan sistem darah dan limfatik (getah bening)

- Kasus agranulositosis (sumsum tulang gagal membentuk sel darah putih), neutropenia (jumlah neutrophil/sel darah putih yang rendah dalam darah) dan trombositopenia (jumlah trombosit/keping darah yang rendah) telah dilaporkan

Gangguan telinga dan labirin

- Gangguan pendengaran/hilangnya kemampuan mendengar (termasuk sensorineural/gangguan pendengaran pada koklea)
- Telinga berdenging

Gangguan jantung

- Gangguan fungsi jantung yang diagnosanya ditegakan dengan pemeriksaan dengan alat elektrokardiogram oleh dokter.

Gangguan hepatobilier (hati, pancreas, dan empedu)

- Peningkatan enzim hati (AST, ALT, alkalinephosphatase), terhambatnya aliran empedu atau kombinasi peradangan dan kerusakan hati, terkadang disertai penyakit kuning.
- Kasus gagal hati yang memerlukan transplantasi hati pada pasien yang diobati dengan metronidazol dalam kombinasi dengan obat antibiotik lainnya.

Kelainan kulit dan jaringan subkutan

Metronidazol: Reaksi hipersensitivitas termasuk kemerahan, biduran/bentol-bentol, dan ruam berisi nanah yang muncul secara tiba-tiba di seluruh tubuh karena reaksi alergi terhadap obat atau infeksi. Ruam, gatal, dan reaksi kulit akibat konsumsi obat. Kasus Sindrom *Stevens-Johnson* (SJS) dan *toxic epidermal necrolysis*/TEN (kondisi kulit langka akibat reaksi hipersensitivitas terhadap berbagai penyebab dan kondisi medis tertentu).

Nistatin: Iritasi atau sensitisasi local telah dilaporkan setelah penggunaan pada satu area pada kulit. Jika terjadi reaksi kulit atau iritasi kulit segera hubungi dokter.

Pelaporan efek samping

Jika Anda mengalami yang tidak tercantum pada leaflet ini atau menjadi cukup parah sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari Anda, segera diskusikan dengan tenaga kesehatan Anda.

Anda juga dapat melaporkan efek samping secara langsung ke Industri Farmasi melalui kontak berikut farmakovigilans@kalventis.com.

Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu memberikan informasi tentang keamanan obat ini.

10. Panduan menyimpan Flagystatin® ovula

Simpan pada ruangan yang dingin (15° - 25°C)

Seperti apa Flagystatin® ovula dan isi kemasannya

Kemasan

Dus, 2 blister @ 5 ovula

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

No Registrasi: DKL0121201550A1

Diproduksi dan Diregistrasikan oleh:

PT Kalventis Sinergi Farma,
Jakarta – Indonesia

Persetujuan BPOM tanggal xxx – Standar Informasi Obat