

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİDAZOL®-M 500/100 mg vajinal tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 vajinal tablet için:

Metronidazol 500 mg
Mikonazol nitrat 100 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz 400 mg
(sığır sütü kaynaklı)
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Vajinal tablet

Hemen hemen beyaz renkli, badem şeklinde tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Doktora danışmadan kullanılmamalıdır.

Hekim tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde :

7 gün süre ile sabah 1, akşam 1 tablet önerilmektedir.

Tekrarlayan dirençli vakalarda 14 gün süreyle sabah 1, akşam 1 tablet tavsiye edilmektedir.

Adet (menstruasyon) döneminde kullanıldığında NİDAZOL-M'nin etkisi azalabileceğinden veya kullanım zorluğu meydana gelebileceğinden, bu dönemde kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

Uygulama şekli:

Yalnız intravajinal kullanım içindir. NİDAZOL-M sırtüstü yatar pozisyonda, vajen derinliğine uygulanmalıdır.

Yutulmamalı veya başka bir yoldan uygulanmamalıdır.

Uygulamadan önce eller iyice yıkanmalıdır.
Uygulamalardan önce tabletin suyla ıslatılması tavsiye edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde metronidazolün yarılanma ömrü değişmemektedir. Bu nedenle metronidazol dozunun azaltılmasına gerek yoktur, ancak hemodiyaliz gerektiren ciddi böbrek fonksiyonu yetmezliğinde doz ayarı yapılmalıdır.

Ciddi karaciğer yetmezliğinde metronidazol klerensi zorlaşır. Hepatik ensefalopati hastalarda metronidazol plazma konsantrasyonu yükselerek ensefalopati semptomlarını artırdığından, bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Metronidazolün günlük dozu, hepatik ensefalopati hastalarda üçte birine azaltılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki çocuklara uygulanmaz.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üstündekilere erişkin dozu uygulanır.

4.3. Kontrendikasyonlar

NİDAZOL-M,

- Bileşimindeki etkin maddelere veya bunların türevlerine karşı aşırı duyarlılığı bulunanlarda,
- Tedavi sırasında veya tedavi bitiminden en az 3 gün 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

Disülfiram benzeri reaksiyon görülebileceğinden tedavi süresince ve tedavi bittikten 3 gün sonrasına kadar alkol alınmamalıdır.

Sistemik kullanıma bağlı olarak metronidazol yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımda periferik nöropati ve konvülsiyona neden olabilmektedir.

Cinsel olgunluğa erişmemiş kız çocuklarında ve bakirelerde kullanılmamalıdır.

Lastikte hasar yapabileceğinden ovüller kontraseptif diyafram ve prezervatifle temas etmemelidir.

NİDAZOL-M, tedavi süresince diğer vajinal ürünler (örn. tampon, duş ve spermisid) ile birlikte kullanılmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanıldığında metronidazolün emilmesine bağlı olarak etkileşim görülebilir;

Alkol: Alkol intoleransı (disülfram benzeri reaksiyon),

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

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

Disülfram: Santral sinir sistemiyle ilgili etkiler (psikotik reaksiyonlar),

Fenitoin: Fenitoinin plazma düzeyinde yükselme, metronidazol plazma düzeyinde düşme,

Fenobarbital: Metronidazolün plazma düzeyinde düşme,

Florourasil: Florourasil plazma düzeyinde yükselme ve toksisitesinde artış,

Karbamazepin: Karbamazepin plazma konsantrasyonunda artış,

Lityum: Lityum toksisitesinde artış,

Oral antikoagulanlar: Antikoagulanların etkisinde artış (Kanama riskinde artış),

Siklosporin: Siklosporin toksisitesinde artış,

Simetidin: Metronidazol plazma düzeyinde yükselme, nörolojik yan etki riskinde artış.

Metronidazol ile tedavi sırasında karaciğer enzimleri, glukoz (heksokinaz metodu), teofilin ve prokainamidin kandaki tayinleri ile etkileşim görülebilir.

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

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,

Oksibutinine: Oksibutinine 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),

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

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

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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

NİDAZOL-M 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 NİDAZOL-M'nin birinci trimesterde kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu yüzden NİDAZOL-M gebeliğin birinci trimesterinde kullanılmamalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde yarar/zarar oranı hekim tarafından değerlendirilmeli, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

Tek başlarına verildiklerinde ne metronidazol, ne de mikonazol nitratın insan ya da hayvan 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. NİDAZOL-M 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. 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.

NİDAZOL-M'nin içerdiği etkin maddelerin sistemik kullanımına bağlı olarak görülebilen istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, alerjik reaksiyonlar (ağır vakalarda anafilaksi gelişebilir)

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Depresyon

Çok seyrek: Ruhsal değişiklikler

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Bilinmiyor: Yorgunluk veya halsizlik, ataksi, konvülsiyon, metronidazolün yüksek dozlarda ve/veya uzun süreli kullanımında periferik nöropati

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Tat almada değişiklik, ağızda metalik tat, bulantı, kusma, kabızlık, ağız kuruluğu, diyare, iştahsızlık, abdominal ağrı veya kramp

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Vajinal akıntı

Yaygın: Vajinit, vulvovajinal iritasyon, pelvik rahatsızlık

Yaygın olmayan: Susama hissi

Seyrek: Vajinada yanma, kaşıntı, tahriş, karın ağrısı, deri döküntüleri

Bilinmiyor: Lokal iritasyon ve hassasiyet, kontakt dermatit

İntravajinal uygulamada, metronidazolün kan düzeyi daha düşük olduğundan 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 tablet 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 metronidazol 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 nitrate bağlı olarak ağızda ve boğazda yanma hissi, anoreksi, bulantı, kusma, baş ağrısı, diyare görülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Antiinfektifler ve antiseptikler, kortikosteroid ile kombinasyonlar hariç; Imidazol türevleri
ATC Kodu: G01AF20

NİDAZOL-M, antifungal olarak mikonazol nitrat ve antibakteriyel, antitrikomonal etkili madde olarak da metronidazol içerir. Mikonazol nitrat, *Candida albicans* dahil patojen mantarlara etkili geniş spektrumlu sentetik imidazol türevi bir antifungaldir. 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.

Mikonazol ve metronidazol sinerjik veya antagonistik değildirler.

Vajinal akıntı yakınması ile başvurup, klinik ve mikrobiyolojik olarak bakteriyel vajinoz, trikomonal vajinit ve kandidal vulvovajinit tanısı konan üreme çağındaki 179 hasta üzerinde 500 mg metronidazol ve 100 mg mikonazol nitrat ile yapılan, açık, çok merkezli, karşılaştırmaz çalışmada, bakteriyel vajinoz, trikomonal vajinit ve kandidal vulvovajinitte klinik şifa oranları sırasıyla %80.2, %68.2 ve %79; mikrobiyolojik bakımdan şifa oranları ise sırasıyla %89.5, %86.4 ve %81.8 olarak bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Mikonazol nitrat: İnvajinal uygulamada çok düşük miktarlarda emilir (dozun % 1.4 kadarı). NİDAZOL-M uygulamasını takiben plazmada mikonazol nitrat saptanamamıştır.

Metronidazol: İnvajinal uygulamada biyoyararlanımı oral yola kıyasla yaklaşık % 20'dir. NİDAZOL-M uygulamasını takiben metronidazolün plazma kararlı durum düzeyleri 1.6 - 7.2 µg/ml'ye ulaşmıştır.

Dağılım:

Mikonazol nitrat: Proteinlere bağlanma oranı %90-93 kadardır. Beyin-omurilik sıvısına zayıf şekilde dağılım gösterirken diğer dokulara geniş ölçüde dağılır. 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.

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.

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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesi çalışmalarından elde edilen prelinik bilgiler, insanlar üzerinde özel bir tehlike oluşturmadığını gösterir.

In vitro olarak yapılan mikrobiyolojik çalışmada kombinasyonun içerdiği etkin maddeler arasında, *Candida albicans*, *Streptococcus* (Lancefield'in B Grubu), *Gardnerella vaginalis* ve *Trichomonas vaginalis*'e karşı sinerjik ya da antagonistik herhangi bir etkileşme görülmemiştir.

Dişi farelerde akut toksisiteyi değerlendirmek amacıyla 750 mg metronidazol ve 200 mg mikonazol nitrat kombinasyonunun intravajinal olarak kullanıldığı çalışmada etkin maddeler

arasında potansiyalizasyon veya sinerjizma, ayrıca öldürücü ya da toksik etkilerinin olmadığı görülmüştür.

Kombinasyonun Beagle cinsi dişi köpeklerde kullanıldığı bir mukozal iritasyon çalışmasında, vajinal mukoza iritasyonuna sebep olmadığı gibi, klinik, biyokimyasal ve hematoloji değerlerinde de bir değişiklik meydana getirmediği sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada, lokal veya sistemik toksik etkilere sebep olmadığı saptanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Kalsiyum fosfat dibazik
Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)
Sitrik asit
Polivinilprolidon
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işık ve nemden koruyunuz.
Kutu üzerinde yazılı son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.
Bu ürün ve/veya ambalajı bir bozukluk içeriyorsa kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 vajinal tablet ihtiva eden beyaz renkli opak PVC/PVDC/Al blister ambalaj.

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

İ.E. Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building Kat: 7-8
34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: (212) 467 11 11
Fax: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI:

192/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 20.07.1999

Ruhsat yenileme tarihi : 24.12.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ