

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEO-PENOTRAN® FORTE 750 mg/ 200 mg ovül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 vajinal ovül için;

Metronidazol 750 mg

Mikonazol nitrat 200 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Vajinal ovül

Sarımsı beyaz renkte 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 ovül önerilebilir.

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

Uygulama şekli:

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

Yutulmamalı veya başka bir yoldan uygulanmamalıdır.

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 klirensi zorlaşır. Hepatik ensefalopati hastalarda metronidazol plazma konsantrasyonu yükselerek ensefalopati semptomlarını artırabileceğinden, bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Metronidazolün günlük dozu, hepatic ensefalopati hastalarda üçte birine azaltılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki çocuklara uygulanmaz.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üstündekilere erişkin dozu uygulanır.

4.3. Kontrendikasyonlar

NEO-PENOTRAN® FORTE,

- 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

NEO-PENOTRAN® FORTE 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 kullanımında, nörolojik kötüleşme riski nedeniyle aktif veya kronik ciddi periferik ve merkezi sinir sistemi hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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 önerilmelidir.

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 tedavisi derhal kesilmelidir.

Böbrek yetmezliğinde metronidazolün yarılanma ömrü değişmemektedir. Bu nedenle metronidazol dozunun azaltılmasına gerek yoktur. Ancak bu tür hastalarda metronidazolün metabolitleri kanda birikebilir. Bunun şu an için klinik önemi bilinmemektedir.

Hemodiyaliz alan hastalarda metronidazol ve metabolitleri 8 saatlik bir diyaliz periyodunda etkili bir şekilde uzaklaştırılır. Bu nedenle, metronidazol hemodiyalizden hemen sonra yeniden uygulanmalıdır.

İntermitan periton diyalizi (IDP) veya sürekli ambulator periton diyalizi (CAPD) geçiren böbrek yetmezliği olan hastalarda, NEO-PENOTRAN® FORTE dozunda rutin bir ayarlama yapılmasına gerek yoktur.

Ciddi karaciğer yetmezliğinde metronidazol klirensi zorlaşır. Hepatik ensefalopatili hastalarda metronidazol plazma konsantrasyonu yükselerek ensefalopati semptomlarını artırdığından, bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Metronidazolün oral günlük dozu, hepatik ensefalopatili hastalarda üçte birine azaltılmalı ve tek doz olarak verilmelidir.

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

Disülfiram benzeri reaksiyon 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 disülfiram'ı aynı anda kullanan hastalarda psikotik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Cinsel olgunluğa erişmemiş kız çocuklarında ve bakirelerde kullanılmamalıdır.

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

NEO-PENOTRAN® FORTE, 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 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 görülebilir;

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

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 Metronidazol ile 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 eliminasyonunu artırarak yarılanma ömrünü 3 saate düşürür.

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

Siklosporin: Siklosporin serum düzeylerinde yükselme meydana gelebilir. Metronidazol ile birlikte uygulama gerekiyorsa serum siklosporin ve serum kreatinin düzeyleri yakından izlenmelidir.

Busulfan: Metronidazol busulfanın plazma konsantrasyonunu ve böylelikle busulfanın toksisitesini artırabilir.

Amiodaron: Metronidazol, amidaronun metabolizmasını inhibe eder. Kardiyotoksikite 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 absorbands yöntemi kullanılarak ölçüm yapıldığında AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, trigliseridler veya glukoz ölçümlerinde değişiklik oluşturabilir.

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,

Oksibutin: 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: Kardiyotoksikite 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)

NEO-PENOTRAN® FORTE 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'un birinci trimesterde kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu yüzden NEO-PENOTRAN® FORTE 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. NEO-PENOTRAN® FORTE 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.

NEO-PENOTRAN® FORTE'un içerdiği 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

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, dizartri, 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, ataksi, konvülsiyon, aseptik menenjit.

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

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, alkalin 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.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ürtiker

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

Bilinmiyor: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, fiks ilaç erupsiyonu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok seyrek: Miyalji, artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları:

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

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 (TUFAM)'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 ovul 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 nitrate bağlı olarak ağızda ve boğazda yanma hissi, anoreksi, bulantı, kusma, baş ağrısı, diyare görülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Antibakteriyel, antiprotozoal, antifungal.

ATC Kodu: G01AF20

NEO-PENOTRAN® FORTE, antifungal olarak mikonazol nitrat ve antibakteriyel, antitrikomonal etkili madde olarak 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.

104 vajinitli hastayı kapsayan NEO-PENOTRAN® FORTE'un etkililiği ve güvenliliği ile ilgili yapılan, tek merkezli, açık, kontrolsüz klinik çalışma sonucunda NEO-PENOTRAN® FORTE'un günde 1 defa 7 gün süreyle kullanımı ile gerek kandidal, bakteriyel ve trikomonal vajinitte, gerekse karma enfeksiyonlarda klinik şifa oranları sırasıyla % 96,6, % 98,1, % 97,3

ve % 98 olarak bulunmuştur. Mikrobiyolojik bakımdan şifa oranları ise sırasıyla % 89,8, % 96,2, % 100 ve % 91,7 olarak elde edilmiştir.

NEO-PENOTRAN® FORTE'un etkililiği, güvenliliği ve kabul edilebilirliği ile ilgili yapılan randomize, açık, karşılaştırmalı bir diğer çalışmada ise NEO-PENOTRAN® FORTE için klinik ve mikrobiyolojik şifa oranları sırasıyla % 84 ve % 76 olarak bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

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

Metronidazol: İnvavajinal uygulamada biyoyararlanımı oral yola kıyasla yaklaşık % 20'dir. NEO-PENOTRAN® FORTE uygulamasını takiben metronidazolün plazma kararlı durum düzeyleri 1.1 – 5.0 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 güvenilirlik verileri

Metronidazolün kronik oral uygulamasını takiben, fare ve sıçanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte hamsterlarda yapılan benzer çalışmalarda, negatif sonuçlar elde edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda insanlarda karsinojenik 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

205/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 17.05.2005

Ruhsat yenileme tarihi : 21.04.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ