Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/628/neo-penotran-500-mg-100-mg-ovul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/G01AF20

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
NEO-PENOTRAN® 500 mg/ 100 mg ovül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin maddeler:
1 vajinal ovül için:

Metronidazol	500 mg
Mikonazol nitrat	100 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Vajinal ovül
Beyazdan krem renge kadar renklilikte 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 vajinitlerin 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 süreyle sabah 1, akşam 1 vajinal ovül önerilmektedir.
Tekrarlayan dirençli vakalarda 14 gün süreyle sabah 1, akşam 1 ovül tavsiye edilmektedir.

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

Uygulama şekli:
Yalnız intravajinal kullanım içindir. NEO-PENOTRAN® 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 ensefalopatili hastalarda metronidazol plazma konsantrasyonu yükselerek ensefalopati semptomlarını artırabileceğinden, bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Metronidazolün günlük dozu, hepatik ensefalopatili hastalarda üçte birine azaltılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
12 yaşın altındaki çocuklara uygulanmaz.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaşın üstündekilere erişkin dozu uygulanır.

4.3. Kontrendikasyonlar
NEO-PENOTRAN®,

- 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® uygulamasının 10 günden uzun bir süre boyunca uygulanması gerekliyse düzenli klinik ve laboratuvar takibi (özellikle lökosit sayısı) önerilmektedir ve hastalar periferal 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 ulaşılana 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® 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 ambulatuvar periton diyalizi (CAPD) geçiren böbrek yetmezliği olan hastalarda, NEO-PENOTRAN® dozunda rutin bir ayarlama yapılmasına gerek yoktur.

Ciddi karaciğer yetmezliğinde metronidazol klirensi zorlaşır. Hepatik ensefalopatili hastalarda metronidazol plazma konsantrasyonu yükselerek ensefalopati semptomlarını artırabileceğinden, bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Metronidazolün 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® ‘nın gerekenden daha uzun süre kullanılması dikkatle düşünülmelidir.

Disülfiram benzeri reaksiyon görülebileceğinden tedavi süresince ve tedavi bittikten 48 saat 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.

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

NEO-PENOTRAN®, 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® 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 önerilmelidir.

Disülfiram: Aynı anda metronidazol kullanan hastalarda psikotik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Varfarin tipi oral antikoagülanlar: 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: 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 eliminasyonunu arttırarak yarılanma ömrünü 3 saate düşürür.

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

Siklosporin: Siklosporin 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 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 nöromüsküler bloke edici ilaç): Metronidazol vekünonyumun 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 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,
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),

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® 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®'ın birinci trimesterde kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu yüzden NEO-PENOTRAN® 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 sütten 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® 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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®'ın 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

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, konvülziyonlar, 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, 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.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
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 (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 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 nitrata 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®, 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 NEO-PENOTRAN® ile yapılan, açık, çok merkezli, karşılaştırmasız çalışma sonucunda, 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: İntravajinal uygulamada çok düşük miktarlarda emilir (dozun % 1.4 kadarı). NEO-PENOTRAN® uygulamasını takiben plazmada mikonazol nitrat saptanamamıştır.

Metronidazol: İntravajinal uygulamada biyoyararlanımı oral yola kıyasla yaklaşık % 20'dir. NEO-PENOTRAN® 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

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 arttışına ilişkin açık bir kanıt elde edilmemiştir.

Metronidazolün bakterilerde *in vitro* olarak mutajenik olduğu gösterilmiştir. *İn 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: 14 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. Nisbetiye Cad. No: 56
Akmerkez B Blok Kat:6 D:574 Etiler
Beşiktaş / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI:

171/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 22.09.1994
Ruhsat yenileme tarihi : 14.11.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ