

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİKONİD 750 mg/200 mg/100 mg vajinal ovül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 vajinal ovül

Etkin madde:

Metronidazol 750 mg

Mikonazol nitrat 200 mg

Lidokain (Baz) 100 mg

içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Vajinal ovül

Beyaza yakın, homojen özel şekilli 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 vajinal ovül önerilebilir.

Adet (menstruasyon) döneminde kullanıldığında MİKONİD'in etkisi azalabileceğinden veya kullanım zorluğu meydana gelebileceğinden, bu dönemde kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

Uygulama şekli:

Yalnız intravajinal kullanım içindir. MİKONİD sırtüstü yatar pozisyonda, paketin içindeki parmaklıkların yardımı ile 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 klerensi zorlaşır. Hepatik ensefalopati hastalarda metronidazol plazma konsantrasyonu yükselerek ensefalopati semptomlarını artırabileceğinden,

bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Metronidazolün günlük dozu, hepatic ensefalopatili hastalarda üçte birine azaltılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda lidokainin yarı ömrü 2 katı ya da daha fazlasına çıkabilir. Renal fonksiyon bozukluğu lidokain kinetiğini etkilemez fakat metabolitlerin birikimini arttırabilir. MİKONİD' i kullanacak olan karaciğer ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda bu özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki çocuklara uygulanmaz.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üstündekilere erişkin dozu uygulanır.

4.3. Kontrendikasyonlar

MİKONİD;

- Bileşimindeki etkin maddelere, bunların türevlerine, amid tipi lokal anesteziyelere veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bulunanlarda (bkz. Bölüm 6.1),
- 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.
- Diyafram ve prezervatif gibi doğum kontrol yöntemleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Metronidazol

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

Metronidazolün aerobik ya da fakültatif anaerobik bakterilere karşı direkt aktivitesi bulunmamaktadır. Eğer metronidazol içeren vajinal supozituarların kullanımı 10 günden daha uzun süre gerekiyorsa düzenli klinik ve laboratuvar takibi (özellikle lökosit sayısı) ve hastaların periferik ya da santral nöropati (parestezi, ataksi, baş dönmesi, konvülsif nöbetler gibi) gibi advers reaksiyonlar açısından takibi önerilir.

Metronidazol aktif ya da kronik şiddetli periferik ve santral sinir sistemi hastalığı olan hastalarda nörolojik kötüleşme riskine bağlı olarak dikkatli kullanılmalıdır.

Metronidazol ile Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ya da akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP) gibi ciddi büllöz deri reaksiyonu vakaları rapor edilmiştir. Söz konusu hastalıklara ilişkin semptom ya da işaretlerin görülmesi halinde, metronidazol ile tedavi derhal kesilmelidir.

Metronidazolün eliminasyon yarı ömrü böbrek yetmezliği durumunda değişmeden kalır. Bu nedenle metronidazol dozunun azaltılması gerekmemektedir. Bununla birlikte bu hastalarda metronidazol metabolitleri kalır. Bu durumun klinik önemi şu an için bilinmemektedir.

Hemodiyaliz altındaki hastalarda metronidazol ve metabolitleri 8 saat süren diyaliz sırasında efektif olarak uzaklaştırılır. Bu nedenle hemodiyalizden sonra metronidazol tekrar uygulanmalıdır.

Aralıklı periton diyalizi (IDP) ya da devamlı periton diyalizi (CAPD) uygulanan böbrek yetmezlikli hastalarda metronidazol içeren vajinal ovül dozunda rutin bir ayarlaması yapılması gerekmemektedir.

Metronidazol esas olarak hepatik oksidasyon ile metabolize edilmektedir. İlerlemiş karaciğer yetmezliği durumunda metronidazol klerensinde önemli bir bozulma meydana gelebilir. Hepatik ensefalopati hastalarda önemli bir birikim meydana gelebilir ve metronidazolün ortaya çıkan yüksek plazma konsantrasyonları ensefalopati semptomlarını arttırabilir. Bu nedenle metronidazol hepatik ensefalopati hastalarda dikkatle uygulanmalıdır. Günlük dozaj üçte birine azaltılmalı ve günde bir kez uygulanmalıdır.

Hastalar metronidazolün idrar rengini koyulaştırabileceği konusunda uyarılmalıdır.

İnsanlarda mutajenite riski ile ilgili yeterli kanıt olmaması nedeniyle (Bkz. Bölüm 5.3), gerekenden daha uzun süre metronidazol kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Disülfiram benzeri reaksiyon görülebileceğinden tedavi süresince ve tedavi bittikten sonra en az 48 saat alkol alınmamalıdır.

Cockayne sendromu olan hastalarda hepatotoksisite ve ölüm riski:

Sistemik kullanılan metronidazol içeren ilaçlar ile Cockayne sendromu olan hastalarda tedavi başlangıcından sonra çok hızlı başlayan ölümcül sonuçları olan vakalar dahil ciddi hepatotoksisite/akut hepatik yetmezlik vakaları rapor edilmiştir. Bu nedenle metronidazol bu popülasyonda dikkatli bir risk-yarar değerlendirmesinin ardından ve alternatif bir tedavi mevcut değilse kullanılmalıdır. Tedavi başlamadan önce, başladıktan sonra ilk 2-3 gün içinde, tedavi sırasında sık sık ve tedavi bittikten sonra karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinin yükselmesi durumunda metronidazol kullanımını kesiniz ve başlangıç değerlerine ulaşılan kadar karaciğer fonksiyon testlerini izleyiniz.

Karın ağrısı, bulantı, dışkı renginde değişiklik ya da sarılık gibi potansiyel karaciğer hasarı semptomlarının herhangi birinin meydana gelmesi durumunda metronidazol kullanımını derhal bırakmaları ve doktorları ile iletişime geçmeleri için Cockayne sendromlu hasta ya da hasta yakınlarını uyarınız.

Mikonazol

Mikonazol içeren vajinal kapsül ve diğer mikonazol içeren formülasyonlar ile tedavi sırasında anafilaksi ve anjiyoödem dahil şiddetli hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hipersensitivite ya da iritasyona benzer bir reaksiyon meydana gelmesi halinde tedavi kesilmelidir.

Cinsel partnerde de enfeksiyon bulunuyorsa uygun tedavi yapılmalıdır.

Mikonazol ciltte ya da kıyafetlerde leke bırakmaz.

Vajinal anti-infektifler ile lateks kondom ya da diyaframların birlikte kullanımı lateks kontraseptif ajanların etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle MİKONİD ile lateks kondom ya da diyaframlar birlikte kullanılmamalıdır.

Lidokain

Lidokainin tekrarlayan dozları lidokain kan seviyelerinde artışa sebep olabilir. Lidokain, akut olarak hasta, güçten düşmüş veya yaşlı hastalar da dahil olmak üzere lidokainin sistemik etkilerine daha duyarlı olabilecek hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Lidokain özellikle geniş deri yüzeylerine ve bilhassa da oklüzyon altında uygulandığında kalp ritim bozuklukları, nefes alma zorluğu, koma ve hatta ölüme yol açabilmektedir.

MİKONİD, ovül şeklinde, intravajinal olarak uygulandığından, "**Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi**" kısmında belirtildiği şekilde kullanıldığında bu etkilerin oluşması muhtemel değildir.

Para-aminobenzoik asit türevlerine (prokain, tetrakain, benzokain vb.) alerjisi olan hastalar lidokaine çapraz hassasiyet göstermemiştir, bununla beraber lidokain, ilaç hassasiyeti hikayesi bulunan kişilerde özellikle etiyolojik ajan belirsizse dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli hepatik hastalığı olan hastalar, lokal anesteziikleri normal olarak metabolize edemedikleri için lidokainin toksik plazma konsantrasyonları geliştirme riski daha yüksektir.

Cinsel olgunluğa erişmemiş kız çocuklarında ve **bakirelerde** kullanılmamalıdır.

Ovüller kontraseptif diyafram ve prezervatiflerin etkinliğini azaltabileceği için, birlikte kullanılmamalıdır.

MİKONİD, tedavi süresince diğer vajinal ürünler (örn. tampon, duş ve spermid) 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 (disülfiram benzeri reaksiyon)

Disülfiram benzeri bir reaksiyon oluşması ihtimali nedeniyle hastalar, metronidazol ile tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 48 saat boyunca alkol almamaları yönünde uyarılmalıdır.

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

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

Disülfiram: Santral sinir sistemiyle ilgili etkiler (psikotik reaksiyonlar)

Fenitoin: Fenitoinin plazma düzeyinde yükselme, metronidazol plazma düzeyinde düşme

Fenobarbital: Metronidazolün plazma düzeyinde düşme

Fenobarbital ya da fenitoin alan hastalar metronidazolü normalden çok daha yüksek oranda metabolize ederler, yarı-ömür yaklaşık 3 saate kadar azalır.

Florourasil: Florourasil plazma düzeyinde yükselme ve toksisitesinde artış

Metronidazol 5 florourasilin klerensini azaltır ve bu nedenle birlikte kullanılmaları 5 florourasilin toksisitesinde artışa sonuçlanabilir.

Karbamazepin: Karbamazepin plazma konsantrasyonunda artış

Lityum: Lityum toksisitesinde artış

Lityum ve metronidazol ile aynı anda tedavi edilen hastalarda olası renal hasar bulguları eşliğinde lityum retansiyonu rapor edilmiştir. Metronidazol uygulanmadan önce lityum tedavisi azaltılmalı

ya da bırakılmalıdır. Lityum tedavisi sırasında metronidazol alan hastalarda lityum, kreatinin ve elektrolitlerin plazma konsantrasyonları takip edilmelidir.

Oral antikoagülanlar: Antikoagülanların etkisinde artış (Kanama riskinde artış)

Varfarin tipi oral antikoagülanlar metronidazol ile kullanıldıklarında antikoagülan etkide biraz artış rapor edilmiştir. Bu nedenle dozun azaltılması gerekebilir. Protrombin zamanı takip edilmelidir. Heparin ile bir etkileşim bulunmamaktadır.

Siklosporin: Siklosporin toksisitesinde artış

Siklosporin alan hastalarda siklosporin serum seviyelerinde artış riski bulunmaktadır. Metronidazol ile birlikte kullanılması gerektiğinde serum siklosporin ve serum kreatinin seviyeleri yakından takip edilmelidir.

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

Busulfan: Metronidazol şiddetli busulfan toksisitesine yol açabilecek şekilde busulfanın plazma seviyesini arttırabilir.

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

Eş zamanlı metronidazol ve disülfiram kullanan hastalarda psikotik reaksiyonlar rapor edilmiştir.

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

Mikonazolün sistemik olarak uygulandığında CYP3A4/2C9’u inhibe ettiği bilinmektedir. Vajinal uygulamadan sonra sistemik dolaşıma katılımın sınırlı olması sebebiyle klinik olarak ilgili etkileşimler çok nadir olarak meydana gelir. Varfarin gibi oral antikoagülan alan hastalarda dikkatli olunmalıdır ve antikoagülan etki takip edilmelidir. Mikonazol ile birlikte uygulandığından CYP2C9 ile metabolize edilen diğer ilaçların (örn. oral hipoglisemikler ve fenitoin) ve ayrıca CYP3A4 ile metabolize edilenlerin (örn. simvastatin, lovastatin gibi HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve dihidropridinler, verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri) etkileri ya da yan etkileri artış gösterebilir ve dikkatli olunmalıdır.

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

Simvastatin ve lovastatin gibi HMG-KoA redüktaz inhibitörleri: Mikonazol ile birlikte kullanıldıklarında yan etkilerinde artış görülebilir.

Dihidropridinler ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri: Mikonazol ile birlikte kullanıldıklarında yan etkilerinde artış görülebilir.

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: Kardiyotoksosite 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)

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanıldığında lidokainin emilmesine bağlı olarak etkileşim görülebilir;

Antiarritmik ürünler: Lidokain toksisitesinde artış

Fenitoin veya barbitüratlar: Lidokain plazma düzeyinde düşme

Propranolol gibi beta blokörler, simetidin: Lidokain plazma klirensinde azalma, uzun süre tekrarlanan yüksek dozlarda lidokain uygulandığında potansiyel olarak toksik plazma konsantrasyonlarına sebep olabilir.

Diğer lokal anesteziikleri kullanan hastalara yüksek dozda lidokain uygulandığında ilave sistemik toksisite riski dikkate alınmalıdır.

MİKONİD'in içindeki maddeler latekste hasara sebep olabileceğinden kontraseptif diyafram ya da kondom gibi lateks ürünler ile temastan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.)

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)

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

Laktasyon dönemi

Fare ve sıçan çalışmalarında metronidazolün tümörjenisite potansiyelinin gösterilmesi sebebiyle anne için ilaç kullanımının önemi değerlendirilerek emzirmeye ya da ilaç kullanımına devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir. Metronidazol plazmada bulunana benzer konsantrasyonlarda anne sütüne geçer.

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

Mikonazol nitratın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirme döneminde MİKONİD kullanımına dikkat edilmelidir.

Lidokain anne sütüne geçer. Bu sebeple emzirme döneminde dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Tek başlarına verildiklerinde ne metronidazol, ne mikonazol nitrat, ne de lidokainin insan ya da hayvanların fertlitesine 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. Hastalar olası sersemlik, baş dönmesi, konfüzyon, ataksi, yorgunluk, halüsinasyon, konvülsiyon ya da geçici görme bozukluklarına karşı uyarılmalı ve bu semptomların görülmesi halinde araç ve makine kullanmamaları yönünde uyarılmalıdır.

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).

Hipersensitiviteye bağlı, sıklığı bilinmemekle birlikte, anafilaksi ve anafilaksi benzeri reaksiyonlar gelişebilir.

Metronidazol

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. Bu belirtiler ovül bileşiminde bulunan lidokainin lokal anestetik etkisiyle önlenir. 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.

Standart önerilen tedavi rejimi ile ciddi advers reaksiyonlar nadiren görülür. Kronik hastalıkların iyileşmesi için tavsiye edilenden daha uzun süre tedavi planlayan klinisyenlerin periferik nöropati riskine karşı olası terapötik faydayı göz önünde bulundurmaları tavsiye edilir.

Mikonazol nitrat

Mikrobiyolojik olarak kandidiyazis ve semptomları (örn. vulvovajinal kaşıntı, yanma/iritasyon) ya da vulvar eritem, ödem, sıyrıma ya da vajinal eritem ya da ödem olduğu tespit edilen 2 tek-kör klinik çalışmaya katılan 537 kadında 1200 mg mikonazol nitrat içeren vajinal kapsülün güvenlilik değerlendirmesi yapılmıştır. Vakalar intravajinal mikonazol ile rastgele seçilerek 1200 mg tek kapsül ya da %2 vajinal kremin 7 gün uygulanması ile tedavi edilmiştir.

Bu çalışmalarda tedavi edilen kişilerde aşağıdaki yan etkiler rapor edilmiştir;

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kızarıklık

Yaygın olmayan: Kaşıntılı kızarıklık, ürtiker

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Genital kaşıntı, vajinal yanma hissi, vulvovajinal rahatsızlık

Yaygın: Dismenore

Lidokain

Lidokainin MİKONİD' ten emilimi çok düşük düzeyde olup bugüne kadar benzer yan etkiler bildirilmemiştir. Lokal anesteziklerle gerçek anlamda görülen advers etkiler, hastaların 1/1000'inden daha azında görülür.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (anafilaktik şok dahil)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: İritasyon, kızarıklık, kaşıntı ya da döküntü

MİKONİD' in 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: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar dahil), alerjik reaksiyonlar (ağır vakalarda anafilaktik şok görülebilir)

Bilinmiyor: Anjiyoödem, ürtiker, ateş

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon

Çok seyrek: Ruhsal değişiklikler, konfüzyon ve halüsinasyonları içeren psikotik bozukluklar

Bilinmiyor: Depresif ruh hali

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Çok seyrek: İlaç kullanımının bırakılmasıyla düzelen ensefalopati (örn. konfüzyon, ateş, baş ağrısı, halüsinasyonlar, paralizi, ışığa duyarlılık, görüş ve hareket etmede rahatsızlık, boyun tutulması) ve subakut serebellar sendrom (örn. ataksi, dizartri, yürüyüş bozukluğu, nistagmus ve tremor), uykulu hal, baş dönmesi, konvülsiyonlar, baş ağrısı.

Bilinmiyor: Yorgunluk veya halsizlik, solgunluk, karıncalanma, his kaybı, parestezi, metronidazolün yüksek dozlarda ve/veya uzun süreli kullanımında periferik duyusal nöropati ve geçici epileptiform nöbetler (çoğu vakada tedavi kesildikten ya da doz azaltıldıktan sonra nöropati düzelmiştir), sersemlik hali, dezoryantasyon, ajitasyon, psikoz, nöbet, konuşmanın bozulması,

hiperestezi, hipoestezi, letarji, halüsinasyonlar, sıcaklık hissi, ataksi, konvülsiyon, sinirlilik, tedirginlik, öfori, konfüzyon, kulak çınlaması, uyku hali, üşüme, tremor, bilinç kaybı, koma (nadir), anksiyete, insomnia, aseptik menenjit

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Çoğu vakada geçici diplopi ve miyop gibi görme bozuklukları
Bilinmiyor: Optik nöropati/nevrit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Duyma bozukluğu/duyma kaybı (sensörinöral dahil), kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Aritmi, bradikardi, arteriyel spazm, kan basıncında düşme, kardiyovasküler kollaps, defibrilatör eşliğinde artma, ödem, yüz kızarması, kalp bloğu, hipotansiyon, sinüs düğümünde süpresyon

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselme (AST, ALT, alkalın fosfotaz), kolestatik ya da mikst hepatit ve hepatoselüler karaciğer hasarı, sarılık ve ilaç kullanımının bırakılmasıyla düzelen pankreatit

Metronidazol ve diğer antibiyotik ilaçların kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda karaciğer naklini gerektiren karaciğer yetmezliği vakaları rapor edilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: İritasyon, kızarıklık, kaşıntı ya da döküntü

Çok seyrek: Ciltte döküntüler, püstüler erüpsiyonlar, akut generalize ekzantematöz püstülozis, kaşıntı, flushing

Bilinmiyor: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroliz, fiks ilaç erüpsiyonları, anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Miyalji, artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: İdrar renginin koyulaşması (metronidazol metabolitine bağlı olarak)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Vajinal iritasyon, pelvik kramplar

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, metronidazol ve lidokainin kan düzeyleri sistemik uygulamalara kıyasla

çok daha düşük olduklarından 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

Metronidazol

Fazla miktarda ovül 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 spesifik bir antidotu yoktur. Şüpheli masif doz aşımı vakalarında semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. İntihar girişimleri ve kazara doz aşımaları ile 12 grama kadar oral tek doz metronidazol alımı rapor edilmiştir. 12 gram metronidazol almış olanlarda iyileşme sağlanabilir.

Metronidazole bağlı olarak bulantı, kusma, abdominal ağrı, diyare, kaşıntı, ağızda metalik tat, ataksi, hafif oryantasyon bozukluğu, baş dönmesi, parestezi, konvülsiyon, lökopeni, idrar renginde koyulaşma görülebilir.

Mikonazol nitrat

Kaza ile yutulması durumunda kusma ve diyare meydana gelebilir. Mikonazol nitrata bağlı olarak ağızda ve boğazda yanma hissi, anoreksi, bulantı ve baş ağrısı görülebilir.

Bu durumda semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Lidokain

Lidokain özellikle geniş deri yüzeylerine ve bilhassa çok yüksek dozda uygulandığında bulanık görme, baş dönmesi ya da sersemlik, göğüs ağrısı, titreme, kalp ritim bozuklukları, nefes alma zorluğu, koma ve hatta ölüme sebebiyet verebilir. Lidokaine bağlı akut toksisite gelişme riski çok düşüktür, belirtisi konvülsiyon ve depresyondur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Jinekolojik antiinfektifler ve antiseptikler, imidazol türevlerinin kombinasyonları

ATC Kodu: G01AF20

MİKONİD, antifungal olarak mikonazol nitrat ve antibakteriyel, antitrikomonal etkili madde olarak metronidazol, lokal anestetik etkili bir madde olarak da lidokain içerir.

Mikonazol nitrat, metronidazol ve lidokain sinerjik veya antagonistik değildirler.

Mikonazol nitrat, metronidazol ve lidokain içeren ovül ile 35 vajinitli hastada yapılan etkililik ve güvenilirlik çalışmasında mikrobiyolojik iyileşme oranları 8. gün (Vizit 2) ve 3. hafta için (Vizit 3) sırasıyla % 84 ve % 92; aynı dönemlerde klinik iyileşme oranları ise % 88 tespit edilmiştir.

Metronidazol

Metronidazol, 5-nitroimidazol grubu, anaerobik bakterilerin karıştığı çoğu enfeksiyonlar ve

protozoaların sebep olduğu enfeksiyonlara karşı etkili antiprotozoal, antibakteriyel maddedir. Metronidazol *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* adlı protozoalara ve *Gardnerella vaginalis* ile anaerob streptokoklar dahil anaerob bakterilere etkilidir.

Mikonazol nitrat

Mikonazol nitrat, *Candida albicans* dahil patojen mantarlara (maya ve dermatofitler dahil) etkili geniş spektrumlu sentetik imidazol türevi bir antifungaldir. Gram pozitif bakterilere (stafilokok ve streptokok spp) de etkilidir.

Mikonazol yaygın dermatofitler ve mayalara karşı potent antifungal aktivite ile bazı gram-pozitif basil ve koklara karşı antibakteriyel etkiyi birleştirir.

Mikonazol, mantarlarda ergosterolün biyosentezini inhibe ederek, membrandaki lipid bileşenlerinin kompozisyonunu bozarak mantarların nekrozuna neden olur.

Mikonazol nitrat *in vitro* olarak *Candida* türlerine karşı mikotik hücrenin permeabilitesini değiştirir ve hücrenin glukoz kullanımını inhibe eder.

Genel olarak mikonazol dermatofit ve maya enfeksiyonlarına sıklıkla eşlik eden kaşıntı semptomu üzerinde çok hızlı bir etki gösterir.

Lidokain

Sağlam cilde uygulanan lidokain, kremden cildin epidermal ve dermal katmanlarına lidokain salınımı ve ağrı reseptörleri ve sinir uçları çevresinde lidokain birikimi ile dermal analjezi sağlar. Lidokain, impulsların başlatılması ve iletilmesi için gerekli olan iyonik akışları inhibe ederek nöronal membranları stabilize eden ve böylece lokal anestezi etkiyi gerçekleştiren amid tipi lokal anesteziiktir. Lidokain tarafından sağlanan dermal analjezinin başlangıcı, derinliği ve süresi öncelikle uygulama süresine bağlıdır. Lidokain geçici periferik vazokonstriksiyona ve ardından uygulama yerinde geçici vazodilatasyona neden olabilir.

Krem formunda uygulandığında lidokainin klinik çalışmalarda 30 ila 60 dakika arasında uygulandığında güvenilir analjezi sağladığı gösterilmiştir. Yeterli analjezi sağlanamazsa, bu süreden sonra krem ciltte kalabilir. Lidokain ve benzer lidokain bazlı formülasyonların kanülasyon prosedürleri ve geniş yüzey alanlı topikal tedaviler için 60 dakikadan uzun uygulama sürelerinin sistemik olarak güvenli olduğunu gösteren sınırlı veri mevcuttur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Mikonazol nitrat: İntravajinal uygulamada çok düşük miktarlarda emilir (dozun % 1-2 kadarı). Mikonazol nitrat, metronidazol ve lidokain içeren ovül uygulamasını takiben plazmada mikonazol nitrat saptanamamıştır.

Mikonazolün plazma konsantrasyonları, bazı deneklerde uygulamadan 2 saat sonra ölçülebilir, maksimum seviyeler uygulamadan 12 ila 24 saat sonra görülür. Plazma konsantrasyonları daha sonra yavaşça azalır ve doz sonrası 96 saat çoğu kişide hala ölçülebilir. İlk doza benzer plazma profili ile sonuçlanan ikinci bir doz 48 saat sonra uygulanır.

Metronidazol: İntravajinal uygulamada biyoyararlanımı oral yola kıyasla yaklaşık % 20'dir. Mikonazol nitrat, metronidazol ve lidokain içeren ovül uygulamasını takiben metronidazolün plazma kararlı durum düzeyleri 1,1-5 mikrogram/ml'ye ulaşmıştır.

Lidokain: Sistemik olarak emilen lidokain miktarı, hem uygulama süresi hem de uygulandığı alan ile doğrudan ilişkilidir. Lidokain hasarlı deriden ve mukoz membranlardan çok düşük miktarlarda emilir. Mukoza ya da hasarlı cilde uygulandığında emilimin artması beklenir. Mikonazol nitrat,

metronidazol ve lidokain içeren ovül uygulamasını takiben plazmada lidokain çok düşük düzeyde emilmiş, plazma kararlı durum düzeyleri 0,04 - 1 mikrogram/ml'ye ulaşmıştır.

Dağılım:

Mikonazol nitrat: Proteinlere bağlanma oranı % 88,2 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.

Lidokain: İntravenöz uygulamayı takiben, serumdaki lidokain metabolitleri monoetilglisineksilid (MEGX) ve glisineksilid (GX) konsantrasyonları sırasıyla % 11 ila % 36 ve % 5 ila % 11 arasındadır. IV uygulamayı takiben plazmadan lidokain eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 65 ila 150 dakikadır (ortalama 110, ± 24 SD, n = 13). Bu yarı ömür, kardiyak veya hepatik disfonksiyonda artabilir. Absorbe edilen lidokain dozunun % 98'inden fazlası idrarda metabolitler veya ana ilaç olarak geri kazanılabilir. Sistemik klirens 10 ila 20 mL / dk / kg'dır (ortalama 13, ± 3 SD, n = 13).

Oral veya intravenöz yoldan uygulandığında lidokain bağırsaklarda, idrarda ve düşük miktarda feçeste saptanmıştır. Değişmemiş ilaç ve metabolitleri halinde idrarda tayin edilmiştir. Lidokain plazma proteinlerine (primer olarak α -asitglikoproteine, daha az olarak da albümine) % 33 - % 80 oranında bağlanır. Dağılım hacmi 0,8-1,3 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 majör metaboliti hidroksi metaboliti ve asetik asit metaboliti olup, hidroksi metaboliti metronidazolün biyolojik aktivitesinin % 30'una sahiptir.

Lidokain: Deride metabolize edilip edilmediği bilinmemektedir. Lidokain karaciğer tarafından hızlı bir şekilde, her ikisi de lidokaine benzer ancak daha az etkili monoetilglisineksilid (MEGX) ve glisineksilid (GX) dahil olmak üzere bir dizi metabolitlerine ayrılmaktadır. 2,6-ksilidin metabolitinin farmakolojik aktivitesi bilinmemektedir ancak sıçanlarda karsinojendir.

Eliminasyon:

Mikonazol nitrat: Yarı ömrü 24 saattir. % l'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.

Lidokain: Metabolitleri ve değişmemiş şekli (uygulanan dozun % 10'u) halinde böbreklerden atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve 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.

Metronidazol ve mikonazol nitrat kombinasyonunun Beagle cinsi dişi köpeklere uygulandığı 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.

Metronidazol:

Metronidazolün kronik oral uygulamanın ardından fare ve sıçanlarda karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte hamsterlar ile yapılan benzer çalışmalar negatif sonuç vermiştir. Epidemiyolojik çalışmalar insanlarda karsinojenik riskte artışa ilişkin açık bir kanıt ortaya koymamıştır.

Metronidazolün in-vitro koşullarda bakterilerde mutajenik olduğu gösterilmiştir. Kemirgenler ya da insanlarda in-vivo yapılan çalışmaların yanı sıra memeli hücrelerinde in-vitro yürütülen çalışmaların bazıları mutajenik etkiler olduğunu belirtirken diğerleri negatif sonuç vermiştir. Metronidazolün mutajenik bir etkisinin bulunduğuna ilişkin yeterli bir kanıt bulunmamaktadır.

Mikonazol:

Lokal iritasyon, tek ve tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayanan prelinik veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Lidokain:

Lidokainin mutajenik ve kanserojenik potansiyelini ve fertilité üzerine etkilerini değerlendirmek için yeterli çalışma yapılmamıştır.

Lidokain HCl'in mutajenik potansiyeli Ames Salmonella/mammalian mikrozom testiyle, insan lenfositindeki yapısal kromozom sapmasının *in vitro* analiziyle ve *in vivo* fare mikronukleus analizi ile test edilmiştir. Bu testlerde herhangi bir mutajenik etki belirtisi görülmemiştir. 2,6-ksilidinin ve lidokain metabolitinin mutajenisitesi karma sonuçlu farklı testlerle çalışılmıştır. Sadece metabolik aktivasyon şartlarındaki Ames testinde bileşik zayıf mutajenik bulunmuştur. İlave olarak, aktivasyonlu veya aktivasyonsuz timidin kinaz yerinde indüklenmiş kromozom sapmasında ve solüsyon konsantrasyonunun 1,2 mg/ml olduğu kardeş kromatografik değişimlerde, 2,6-ksilidinin mutajenik olduğu gözlenmiştir. Fare hepatositlerinde planlanmamış DNA sentezini, polikromatik eritrositlerde kromozom hasarını veya karaciğer, akciğer, böbrek, testisler ve farelerden alınan kanda DNA onarımı eksik bakterilerin tercihli olarak öldürülmesini ölçen *in vivo* deneylerde genotoksisite kanıtı bulunmamıştır. Bununla birlikte, sıçanlarda karaciğer ve etmoid türbinlerden DNA'nın kovalent bağlanma çalışmaları, 2,6-ksilidinin *in vivo* belirli koşullar altında genotoksik olabileceğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Katı yağ

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Buzdolabına koymayınız.

Kutu üzerinde yazılı son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, beyaz PVC/PE strip içinde, 7 adet LDPE parmaklık ile birlikte, 7 adet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Berko İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16-18 Ataşehir/İstanbul

0 216 456 65 70 (Pbx)

0 216 456 65 79 (Faks)

info@berko.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2017/549

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ