

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FORDRAY 250 mg vajinal tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir vajinal tablet 250 mg askorbik asit içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Vajinal tablet.

Beyaz-sarıya dönük renkli, oval, bombeli, çentiksiz tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kadınlarda vajinal floranın düzenlenmesine yardımcı olarak kullanımı endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

FORDRAY, kadınlarda vajina içerisine uygulanacak şekilde, günde bir kez kullanılır.

Vajinal floranın hafif ila orta derecedeki bozukluklarında en az 6 günlük tedavi gereklidir. Laktobasillerin tamamen yokluğunda ciddi vajinal flora bozukluklarında birkaç haftalık, daha uzun süreli bir tedavi şekli önerilir.

Tedavi, adet döneminden sonra tekrarlanırsa terapötik başarı artar. FORDRAY, gerektiğinde haftalar veya aylar boyunca her gün kullanılabilir. Tedavi süresini sınırlayacak herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

FORDRAY, tercihen gece yatmadan önce, eller yıkanmış olarak, parmakla vajina içerisine derinlemesine yerleştirilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/ karaciğer yetmezliği:

Böbrek/ karaciğer yetmezliği olanlarda özel bir kullanımı yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda özel bir kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda özel bir kullanımı yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

FORDRAY, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye ya da ürünün içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- Vajinal kandidiyazis teşhisi konmuş hastalarda kullanımı kontrendikedir.
- Hamilelik ve laktasyon süresince kullanılması önerilmemektedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Adet kanamalarında veya menstrüel siklus dışındaki diğer kanamalarda FORDRAY uygulamasının kesilmesine gerek yoktur.

Diğer temel hastalıklar veya sistemik enfeksiyon hastalıkları, FORDRAY uygulaması için kontrendike değildir. Bilakis, stres durumlarında organizmanın ihtiyacının daha yüksek olması sebebiyle askorbik asidin ayrıca takviyesi istenen bir durum olabilir.

Çamaşırlarda renk değişimi (temel hastalığın yanı sıra tekstil malzemelerin türüne bağlı olarak) tamamen engellenemediğinden, hastalara; hastalık ve hastalığın tedavisi boyunca, uygun bir çamaşır koruyucusunun kullanılması tavsiye edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Askorbik asit, idrarda enzimatik yöntemle glukoz tayini yapan testleri olumsuz etkiler ve ayrıca serum transaminaz, laktat dehidrogenaz ve serum bilirubin tespitine yönelik testlerin kalitesini de bozar.

Salisilatlar askorbik asit atılımını artırır.

Östrojenler askorbik asidin biyoyararlanımını artırır.

Askorbik asit antikoagülanların etkinliğini azaltır.

Yüksek doz askorbik asit varfarin ve heparinin etkinliğini azaltabilir.

Yüksek doz askorbik asit, hastanın çok fazla demir emmesine neden olabilir. Bu, özellikle çok fazla demir biriktirmelerine neden olan hastalıkları olan kişiler için bir sorundur.

Askorbik asit Nitratlar grubundaki ilaçların etkinliğini korumak için yardımcı olabilir.

Yüksek doz askorbik asit HIV tedavisi için kullanılan proteaz inhibitörlerinin etkinliğini azaltabilir.

Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçların etkinliğini azaltabilir. Doktor tavsiyesi dışında askorbik asit kullanmayın.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FORDRAY'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda olumsuz bir etkisi yoktur. FORDRAY, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılabilir.

Gebelik dönemi

FORDRAY'ın gebelik süresince kullanımı tavsiye edilmez. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. FORDRAY'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Laktasyon dönemi

FORDRAY'ın laktasyon süresince kullanımı tavsiye edilmez. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. FORDRAY'ın emziren kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Üreme yeteneği/ Fertilité

İnsanlar üzerinde hiçbir fertilité çalışması yapılmamıştır. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda kg vücut ağırlığı başına 1 g'a kadar olan dozlarda fertilité üzerinde hiçbir toksik etkiye rastlanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FORDRAY, araç ve makine kullanımını etkilemez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda listelenen advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki açıklama doğrultusunda tanımlanmıştır:

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).

Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar

Bilinmiyor: Semptomatik mantar enfeksiyonu¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırıduyarlılık reaksiyonları²

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Vajinada yanma³, kaşınma³

¹Tüm kadınların yaklaşık %10'unda, maya kolonizasyonuna bağlı olarak asemptomatik bir mantar enfeksiyonu bulunduğu bilinmektedir. Bozulmuş olan vajinal florada, mantarları inhibe

eden maddeleri (difenilamin gibi) üreten bazı anaerobik bakteriler; yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve bu durum mevcut maya mantarlarının daha fazla yayılmasını engeller. Vajinal floranın normalleşmesinden sonra bazı olgularda, bu tür bakterilerin azalmasıyla birlikte, maya hücrelerinin proliferasyonu artar ve bu da semptomatik bir mantar enfeksiyonuna neden olabilir.

²Seyrek olarak; ilacın içeriğindeki maddelerin birine karşı aşırı hassasiyet oluşabilir. Bu tür durumlarda ürünün kullanımını kesilmelidir.

³İlacın uygulanmasından sonra yaygın olmayan bir sıklıkta vajinada yanma ve kaşınma meydana gelebilir. Bu advers etkiler, tüm vajinal terapötiklerde az ya da çok gözlenebilen bir durumdur. Bu semptomlardan bazılarında semptomatik mantar enfeksiyonları neden olabilir.

Askorbik asit içeren vajinal olarak uygulanan diğer ürünlerin uygulamasını takiben pazarlama sonrasında şu yan etkiler gözlenmiştir:

Ciltte kızarma ve kızarıklıklar, çarpıntı, karın şişkinliği, karın ağrısı, mide rahatsızlığı ve mide krampı, bulantı ve kusma, ishal, kabızlık, dispepsi, yutak bölgesinde vezikül oluşması, asteni, yanma hissi, titreme, vajinadaki şikayetin kötüleşmesi, hastalık nüksü, yorgunluk, ağrı, ateş, kas yorgunluğu, baş ağrısı, parestezi, insomnia, disüri, işeme aciliyeti, pollaküri, genital yanma hissi, genital kandidiyazis, adet gecikmesi, vajinal akıntı, vajinal eksfoliyasyon, vajinal kanama, vajinal enfeksiyon, vajinal koku, vulval ödem, vulvovajinal yanma hissi, vulvovajinal rahatsızlık, vulvovajinal kuruluk, vulvovajinal ağrı, vulvovajinal kaşıntı, eritem, kaşıntı.

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

Askorbik asidin vajinal yoldan kullanımına bağlı doz aşımı ile ilgili vaka bildirimi yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiinfektifler/antiseptikler (Kortikosteroid Kombinasyonları Hariç)
ATC Kodu: G01AD03

Vajina, kadının yaşam evrelerine ve hormonal durumuna bağlı olarak değişen ve yapısında oldukça fazla miktarda mikroorganizma bulunduran bir organdır. Sağlıklı kadınların vajina florasındaki başlıca mikroorganizmalardan birisi *Lactobacillus acidophilus*'tur. Laktobasiller, vajinanın sağlıklı ortamının sağlanmasında ve sürdürülmesinde anahtar role sahiptir. Laktobasiller, patojenik olmayan bakterilerdir ve vajinada koruyucu bir fonksiyonları vardır. Laktobasiller vajina epitelinde depolanan glikojeni laktik aside fermente eder. Sonuçta oluşan asidik ortam (pH= 3,8-4,5) patojenik mikroorganizmaların üremesini ve kolonileşmesini önleyen olumsuz koşulları sağlar ve Laktobasillerin proliferasyonu için optimal ortamı sağlamış olur.

Vajinal yoldan kullanılan askorbik asit, vajinanın pH değerinin düşmesine neden olur. Bu durum, pH 4,0 değerinde çoğalamayan tüm bakterilerin inhibisyonunu sağlar. Özellikle patojen anareobların çoğalması, askorbik asidin ortamı asitlendirmesiyle güçlü bir şekilde baskılanır. Düşük pH değerinde bile çoğalabilen mantarlar bu şekilde engellenemezler.

Laktobasiller ise pH 4,0 değerinin altında bile çoğalma yeteneğine sahiptir ve askorbik asidin ortamı asitleştirici etkisiyle çoğalması çok az engellenir. Laktobasillerin ortamda çoğalmasıyla günler sonra normal vajinal flora tekrar oluşur.

İn-vitro araştırma sonuçlarına göre askorbik asidin vajinal flora üzerindeki bakteriyostatik ve bakterisid etkisi, bulunduğu ortamda pH değerini düşürmesi etkisine dayanmaktadır. *İn-vivo* çalışmalarda askorbik asidin antioksidan ve serbest radikal yakalayıcı olarak, lökositlerin immünolojik ve antibakteriyel fonksiyonları üzerinde hangi ölçüde etkide bulunduğu, henüz belirlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Askorbik asidin intravenöz veya oral uygulanmasının ardından emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon özellikleri bilinmektedir.

Emilim ve biyoyararlanım:

Askorbik asidin (250 mg) silikon kaplı askorbik asit tabletleri şeklinde vajinal uygulaması, vitaminin lokal olarak saatler süren etkin konsantrasyonlarda salınmasını sağlar. Aynı zamanda, çok yüksek lokal askorbik asit konsantrasyonları önlenir. Ek olarak, vajinal olarak uygulanan askorbik asit, sistemik dolaşıma önemli miktarlarda girmez ve bu nedenle insanlarda günlük önerilen maksimum alım dozlarının altındadır.

% 8'lik bir vitamin formülasyonunun pH'ı 3.1 olan bir topikal uygulamadan sonra askorbik asidin dermal penetrasyonu ve bozulması, insan derisi parçaları üzerinde ex vivo olarak araştırılmıştır. Askorbik asit ve metabolitleri, mikrodializ yoluyla toplanarak gaz kromatografisi kütle spektrometrisi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, düşük lipofilikliğine rağmen, askorbik asidin topikal uygulamadan sonra cilde hızla nüfuz ettiği sonucuna varmıştır. Askorbik asidin topikal olarak uygulanması, sabit durum dermal seviyelerini 8 saat boyunca normal doku değerlerinin 8,5 katı olacak şekilde artırmıştır. Bu süreden sonra dermal konsantrasyonlar bazal seviyeye düşer. Askorbik asit, 0,02 ± 0,002'lik oktanol ve su arasında ayrılma katsayısına sahip çok hidrofilik bir bileşik olmasına rağmen, birçok bilim adamı askorbik asidin cilt geçirgenliğini doğrulamıştır. Askorbik asidin bozulması tespit edilmemiştir. Askorbik asit stabil kalmış ve metabolitler oluşmamıştır. Gecikme zamanı ile belirlenen dağılılabilirlik değeri, soyulmuş deri üzerinde, sağlam deri üzerindeki kıyasla yaklaşık 1.000 kat daha fazla olmuştur. Soyulmuş ciltteki geçirgenlik oranında çarpıcı bir artış oldu ve askorbik asidin cilt geçirgenliğine karşı en büyük engel stratum korneum olduğunu göstermektedir. Askorbik asidin intestinal mukoza dışındaki diğer mukozalardan emilim oranıyla ilgili çok fazla bilgi yoktur. Genç yetişkin erkeklerde bukkal mukozadan emilim oranı

% 93.85 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda vaginal mukozadan emilim oranıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

Domuz derisi ile yapılan in vitro çalışmalara dayanarak, askorbik asit, cilde girmek için 3.5'ten düşük pH seviyelerinde formüle edilmelidir. Doku seviyeleri üç günlük uygulamadan sonra doyurulur; doku kaybının yarı ömrü yaklaşık 4 gündür. Magnezyum askorbil fosfat, askorbil-6-palmitat ve dehidroaskorbik asit dahil olmak üzere askorbik asit türevleri, deride askorbik asit seviyesini arttırmamıştır.

İnsanlarda oral yoldan alınan askorbik asit, gastrointestinal kanalda, enerji gerektiren Na + bağımlı aktif taşıma mekanizması tarafından emilir. Aktif taşıma doyurulabilir bir işlem anlamına gelir ve alımın büyük olması durumunda göreceli emilimi azaltabilir. Dolayısıyla insanlarda vitamin emiliminin bir sınırı vardır. Ortalama emilim dozun % 80-90'ında hesaplanmıştır. Dolayısıyla, emilim işlemi sırasında % 10-20 biyoyararlanımda bir kayıp vardır.

Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon:

Oral uygulamadan sonra askorbik asit dokulara kolayca ulaşır. Plazma protein bağlanması % 25 civarındadır. Askorbik asit, adrenal ve hipofiz bezlerinde birikir. Karaciğer, dalak, beyin ve optik lens, bu vitaminin kayda değer konsantrasyonlarını içerir. Askorbik asit, 10 günlük bir süre boyunca idrarla atılır. Askorbik asit, tersine L-dehidroaskorbik aside okside edilir ve kısmen idrarla atılan inaktif sülfid ve oksalik aside metabolize edilir. Sistemik askorbik asit takviyesi, oksalik asit böbrek taşlarının birkaç olası klinik toksisitesinden birini oluşturan idrarda, sadece aşırı durumda önemli bir oksalat bulunur.

Bununla birlikte, vajinal olarak uygulanan C vitamini sistemik dolaşıma önemli miktarlarda girmediğinden, askorbik asitin dağılımı ya da eliminasyonu anlamlı bir olumsuz sonuç ile ilişkilendirilmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Askorbik asit toksisitesini gösteren hiçbir klinik çalışma bulunmamaktadır. Askorbik asidin günde 100 g'a kadar olan çok yüksek dozları dahi kullanıcılar tarafından iyi tolere edilmiştir. Klinik kullanımda ise, 250 mg askorbik asit içeren vajinal tabletler intravajinal yoldan hastalara uygulanmış ve bu uygulama hastalar tarafından iyi düzeyde tolere edilmiştir.

Kronik toksisite:

Askorbik asit esansiyel vitaminlerden biri olduğundan ve günlük ihtiyaç miktarı en az 200 mg olduğundan günlük 250 mg vajinal tablet uygulaması ile kronik toksisite meydana gelmesi beklenmemektedir.

Reprodüktif toksisite:

Sıçan ve farelerle yapılan çalışmalarda, kg vücut ağırlığı başına 1 g'a kadar olan dozlarda teratojenik ve fetotoksik etkiler gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)

Talk

Polidimetilsiloksan

Hidroksipropil metil selüloz

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği

Karton kutuda Alüminyum-Alüminyum blister ambalajlarda 6 veya 12 tablet bulunur.

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:

İlko İlaç San. Ve Tic. A. Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.

No: 10/ 34885, Sancaktepe/İstanbul

Tel: 0216 564 80 00

Fax: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI:

2020/279

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: