

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, 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, hepatik 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.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üstündekilere erişkin dozu uygulanır.

4.3. Kontrendikasyonlar

MİKONİD;

- 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

Metronidazol

MİKONİD 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, 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, MİKONİD 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, MİKONİD 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 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), MİKONİD'in 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.

Lidokain özellikle geniş deri yüzeylerine ve bilhassa da oklüzyon altında uygulandığında kalp ritm 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.

Lateks içeren kondom ve diyafram gibi kontraseptif ajanlar ile teması kontraseptif ajanların etkinliğini düşürebilir. Bu nedenle MİKONİD kontraseptif diyafram ve prezervatifle temas etmemelidir.

MİKONİD, tedavi süresince diğer vajinal ürünler (örn. tampon, duş ve spermid) ile birlikte kullanılmamalıdır.

Trikomonal vajinit vakalarında eş tedavisi de gereklidir.

İnsanlarda mutajenite riski konusunda yeterli kanıt bulunmadığından (bkz. Bölüm 5.3), NEO-MİKONİD 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: Disülfiram benzeri (antabus etki) bir reaksiyon oluşması ihtimali nedeniyle hastalar, metronidazol ile tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 48 saat boyunca alkol almamaları yönünde uyarılmalıdır.

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 Metronidazolla 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 fluorourasilin klerensini azaltır ve bu nedenle birlikte kullanılmaları 5 fluorourasilin toksisitesinde artışla sonuçlanabilir.

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

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

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 nöromüsküler 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 absorbans yöntemi kullanılarak ölçüm yapıldığında AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, trigliseridler veya glukoz ölçümlerinde değişiklik oluşturabilir.

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanıldığında mikonazol nitratin 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,

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

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanıldığında lidokainin emilmesine bağlı olarak etkileşim görülebilir;

Antiaritmik ürünler: Lidokain toksisitesinde artış

Fenitoin veya barbitüratlar: Lidokain plazma düzeyinde düşme

Propranolol: Lidokain plazma klirensinde azalma,

Simetidin: Lidokain plazma klirensinde azalma.

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

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

Lidokainin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemekle birlikte emziren kadınlarda dikkatle kullanılması tavsiye edilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Tek başlarına verildiklerinde ne metronidazol, ne mikonazol nitrat, ne de lidokainin insan ya da hayvanların 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. MİKONİD 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).

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. Lidokainin MİKONİD'den emilimi çok düşük düzeydedir. Lokal anesteziklerle gerçek anlamda görülen advers etkiler, hastaların 1/1000'inden daha azında görülür.

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

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

Bilinmiyor: Depresif ruh hali

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: İlaç kullanımının bırakılmasıyla düzelen ensefalopati (örn. konfüzyon, ateş, baş ağrısı, halüsinasyonlar, paralizi, ışığa duyarlılık, görüş ve hareket bozukluğu, ense sertliği) ve subakut serebellar sendrom (örn. ataksi, dizatri, 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, solgunluk, karıncalanma, his kaybı, parestezi, dezoryantasyon, ajitasyon, psikoz, nöbet, konuşmanın bozulması, hiperestezi, hipoestezi, letarji, halüsinasyonlar, sıcaklık hissi, sinirlilik, tedirginlik, öfori, uyku hali, bulanık veya çift görme, üşüme, tremor, bilinç kaybı, koma (nadir), anksiyete, insomnia, 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 (sensörinöral 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

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselme (AST, ALT, alkalın fosfotaz), kolestatik ya da mikst hepatit ve hepatoselüler karaciğer hasarı, ilaç kesilmesiyle geri dönüşümlü sarılık ve 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

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

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

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)

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, alerjik reaksiyonlar (anafilaktik şok)

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; tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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. 12 gram metronidazolün oral intihar amaçlı doz aşımı kullanımı raporlanmış, semptomlar kusma, ataksi ve hafif dezoryantasyonla sınırlı kalmıştır ve 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.

Lidokain özellikle geniş deri yüzeylerine ve bilhassa çok yüksek dozda uygulandığında kalp ritim bozuklukları, nefes alma zorluğu, koma ve hatta ölüme sebebiyet verebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antibakteriyel, antiprotozoal, antifungal, anestetik.

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

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 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.

Lidokain nöron membranını stabilize ederek sinir iletimini bloke eden, lokal anestetik etkili bir maddedir.

Mikonazol, metronidazol ve lidokain sinerjik veya antagonistik değildirler.

Mikonazol, metronidazol ve lidokain içeren ovül ile 35 vajinitli hastada yapılan etkililik ve güvenlik 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Mikonazol nitrat: İntravajinal uygulamada çok düşük miktarlarda emilir (dozun % 1.4 kadarı). Mikonazol, metronidazol ve lidokain içeren ovül uygulamasını takiben plazmada mikonazol nitrat saptanamamıştır.

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

Lidokain: Lidokain hasarlı deriden ve mukoz membranlardan çok düşük miktarlarda emilir. Mikonazol, 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 % 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. Placentayı 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:

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 1-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:

Karaciğerde metabolize edilir. Etkin olan monoetilglisinksilidid (MEGX) ve glisinksilidid (GX) metabolitleri bulunmaktadır.

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 güvenlik verileri

Metronidazol:

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

Polietilen glikol 400

Katı yağ

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 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

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 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: 29.09.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ