

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİBULEN 10 mg/g vajinal krem

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 g vajinal krem;

#### Etkin madde:

Siklopiroksolamin 10 mg

#### Yardımcı maddeler:

Benzil alkol 10 mg

Setil alkol 57,5 mg

Stearil alkol 57,5 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Vajinal krem

Hemen hemen beyaz renkte krem

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Vajinanın fungal enfeksiyonlarının (kandida enfeksiyonları) tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Birlikte verilen bir defa kullanılmaya mahsus aplikatör yardımı ile günde bir defa 5 g NİBULEN (1 aplikatör dolusu) vajinanın derinine uygulanır.

Tedavinin süresi, vajinadaki fungal enfeksiyonun iyileşmesine bağlıdır. Genellikle ardışık 6 gün NİBULEN uygulanmasıyla iyileşme elde edilir. Ancak, doktor tetkik sonuçlarına dayanarak tedavinin 14 güne çıkıp çıkmayacağına karar verecektir.

##### Uygulama şekli:

Bu işlem sırasında hasta sırt üstü yatmalı ve bacaklarını hafifçe karnına doğru çekmelidir. Uygulama en iyi gece yatmadan önce yapılır. Her uygulama için yeni bir aplikatör kullanılmalıdır.

Yeni bir enfeksiyonun önlenmesi için, anal bölgeye kadar vajinanın etrafına dıştan NİBULEN sürülmelidir. Bunun için aplikatör kullanmadan, vajinal krem bir parça pamuk üzerine sıkılıp söz konusu bölgelere sürülür.

##### NİBULEN vajinal kremin aplikatör yardımıyla uygulaması

a)Tüpün kapağını açarak yerine aplikatörü takınız.

b)Tüpü dikkatlice sıkarak, piston dışarı çıkıncaya kadar aplikatörü doldurunuz.

c)Aplikatörü tüpten ayırıp derin olarak vajinaya yerleştiriniz.

Bunun için sırt üstü yatıp bacaklarınızı hafifçe karına doğru çekiniz.

Pistonu iterek aplikatörün içindeki kremi tamamen boşaltınız.

d)Aplikatörü çıkarıp atınız.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Böbrek ve karaciğer yetmezliği:**

Veri yoktur.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Yenidoğan, bebek ve küçük çocuklarda NİBULEN ile tedavi ancak zorunlu bir endikasyon varsa yapılmalıdır.

### **Geriyatrik popülasyon:**

65 yaş ve üstü geriyatrik hastaların genelde yetişkin hastalardan farklı şekilde yanıt verdiğini gösterecek yeterli veri mevcut değildir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- \* Siklopiroksolamin ya da ilacın bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.
- \* Göze temasından kaçınılmalıdır.
- \* Laktasyon sırasında kullanılmamalıdır.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Eşler birbirlerini enfekte edebilirler. Bu nedenle, enfeksiyonun tekrarlamasını önlemek için hastanın eşi de doktora başvurmalıdır.

NİBULEN setil alkol ve stearyl alkol içermektedir. Lokal deri reaksiyonlarına (örneğin kontakt dermatite) sebebiyet verebilir.

Yenidoğan, bebek ve küçük çocuklarda kullanım zaruri endikasyonlarla sınırlandırılmıştır.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Başka ilaçlarla karşılıklı etkileşmeye şimdiye kadar rastlanmamıştır.

NİBULEN parafin içerir bu da prezervatifin sızıntısına veya yırtılmasına neden olabilir. Bu nedenle, prezervatiflerin koruyucu özelliği kaybolabileceğinden, NİBULEN ile prezervatifin temasından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

#### **Gebelik dönemi**

Siklopiroksolamin için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/ fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebelik sırasında NİBULEN ile tedavi, ancak zorunlu bir endikasyon varsa yapılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Siklopiroksolaminin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anneler, NİBULEN tedavisi sırasında emzirmeyi bırakmalıdır.

### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar siklopiroksolaminin intravajinal uygulaması sonrasında, yüksek dozlarda bile fertilite üzerinde bir zarar göstermemiştir. Sıçanlarda 5 mg/kg/gün dozda oral uygulamayı takiben fertilitenin bozulduğu tespit edilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerine özel önlem alınmasını gerektiren bir etkisi yoktur.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık kategorilerine göre tanımlanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $<1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $<1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $<1/1000$ ); çok seyrek ( $<1/10000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Alerjik kontakt dermatit

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Alkol içeriğine bağlı olarak kaşıntı veya hafif yanma. Bu belirtiler bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun belirtileri de olabilir.

### **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 bildirilmesi gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Siklopiroks preparatları ile ilgili doz aşımı vakası bulunmamaktadır. Ancak, geniş yüzeylere sürülmüşse veya çok sık uygulanmışsa ilgili sistemik etkilerin görülmesi beklenmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Jinekolojik antiinfektifler ve antiseptikler; diğer antiinfektifler ve antiseptikler

ATC kodu: G01AX12

NİBULEN vajinal kremin etken maddesi siklopiroksolamin geniş spektrumlu bir antifungal olup yüksek penetrasyon gücüne sahiptir. Dermatofit, maya, küf ve diğer mantarlara karşı fungisidal etkiye sahiptir.

Siklopiroksun, hem fungisidal hem fungistatik olduğu aynı zamanda sporisidal aktiveye sahip olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Dermal emilimi tespit etmek amacıyla gönüllülerde sağlıklı dorsal deriye, %1 krem formunda, ortalama 36 – 37 mg <sup>14</sup>C işaretli siklopiroksolamin (0,43-0,52 mg/kg/vücut ağırlığına eşdeğer) 4 dakika boyunca masaj yapılarak uygulanmıştır.

Takip eden 6 saatlik maruziyet periyodu içerisinde (bunun 5 saati oklüzyon altındadır), 0,012 µg/mL'ye kadar serum seviyeleri ölçülmüştür. Cilde uygulanan etkin maddenin %1,1 ve %1,6 arasındaki miktarı 4 günlük süre içerisinde idrarda tespit edilmiştir.

Oral uygulamayı takiben, dozun yaklaşık %98'i böbrekler yoluyla atılmıştır. İdrarda tespit edilen %1,3'lük ortalama miktarlar emilimin kapsamına eşit tutulabilir.

Cinsel olgunluğa ulaşmış beagle köpeklerine, 1 mg <sup>14</sup>C işaretli %1 siklopiroksolamin krem/kg vücut ağırlığı intravajinal uygulamanın ardından absorpsiyonu hemen hemen tam olmuştur. Maksimum kan seviyesine (0,2'den 0,23 µg/ml) 1 saatte ulaşmıştır.

Dağılım:

NİBULEN'in intravajinal uygulanmasından sonra belli aralıklarla yapılan florimetrik tayinlerde maksimum serum konsantrasyonu olan 0,13-0,30 µg/ml seviyesine, uygulamadan 3,96±0,92 saat sonra ulaşıldığı saptanmıştır. Yarılanma ömrü 1,7 saattir.

Biyotransformasyon:

Oral yoldan 10 mg <sup>14</sup>C işaretli siklopiroksolamin/kg vücut ağırlığı uygulamasının ardından köpeklerde yapılan metabolizasyon ile ilgili çalışmalar, %12'sinin değişmeden, %75'nin glukuronat siklopiroksolamin şeklinde idrarda elimine edildiğini göstermiştir. Yaklaşık %6'sı 3'ten fazla metabolite dönüşmüştür.

Eliminasyon:

Eliminasyonun tamamına yakını böbrekler yolu ile olmaktadır.

Uygulanan etkin maddenin %1,1 ve 1,6'sı 4 gün içerisinde ve rezorbe olan dozun ortalama %1,3'ü idrarda tespit edilmiştir. Hastalıklı deriye yapılan topikal uygulamanın hesaplanan oranları ortalama %11,3 (%3,6 -13,9) değerlerindedir.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Siklopiroksolaminin akut toksisitesi düşük kabul edilebilir. PEG 400 içinde %1 siklopiroksolamin çözeltisinin tavşan derisi üzerinde tek doz uygulanması, 24 saatlik maruziyet sonrasında herhangi bir lokal veya sistemik patolojik bulguya yol açmamıştır.

Lokal cilt tolere edilebilirliğini araştırmak için gerçekleştirilen hayvan çalışmalarında, siklopiroksolaminin iyi tolere edildiği tespit edilmiştir. Tavşanlarda göze uygulama irritasyona yol açmıştır.

Subakut toksisite:

Tekrarlanan kütanöz uygulamanın tolere edilebilirliği, 20 günlük bir çalışma içerisinde, polietilen glikol 400 içinde %1 siklopiroksolamin çözeltisi kullanılarak sağlam ve aşındırılmış tavşan derilerinde test edilmiştir. Çözelti sağlam deride geçici, hafif kızarmaya (çalışma süresi arttıkça kızarıklığın artık oluşmaması) neden olmuş; aşındırılmış deride ise daha ciddi, kalıcı kızarmalar oluşturmuştur.

Sağlam ve aşındırılmış tavşan ve kobay faresi derilerinde 30 günlük çalışmalar uygulanmıştır. Kobay farelerinde 60 cm<sup>2</sup>'ye kadar deri yüzeyine her gün 0,5 g'a kadar %1 siklopiroksolamin krem, tavşanlarda ise 240 cm<sup>2</sup>'ye kadar deri yüzeyine her gün 2,0 g'a kadar krem bazı uygulanmıştır. Klinik, klinik-kimyasal ve patolojik organ incelemelerinde etkin madde ile ilişkilendirilebilecek patolojik bir bulgu ortaya çıkmamıştır.

Diğer çalışmalarda 6 erişkin beagle köpeğe insanlardaki uygulamaya benzer biçimde 14 gün vajinal aplikatör ile 5 ml siklopiroksolamin krem uygulanmıştır. Bunun dışında 6 köpeğe plasebo krem uygulanmış ve bu grup kontrol olarak kullanılmıştır. Hayvanlarda advers etki saptanmamış, vajinal epitelde değişim ya da vajinal mukozada inflamasyon belirtisi gözlenmemiştir.

**Kronik toksisite:**

3 ay boyunca tavşanların ve 6 ay boyunca köpeklerin sağlam veya aşındırılmış derilerine polietilen glikol 400 içinde %1, 3 veya 10'luk konsantrasyonlarda 1,5 mL siklopiroksolamin uygulandığı klinik, klinik-kimyasal ve patolojik organ incelemelerinde etkin madde ile ilişkilendirilebilecek patolojik bir bulgu ortaya çıkmamıştır.

Sürekli bir şekilde 30 mg/kg/gün oral doz uygulaması sıçanlarda miyokard nekrozuna, köpeklerde kalp ve karaciğerde patolojik değişikliklere neden olmuştur. Bununla beraber, terapötik dozun birkaç katı olan 10 mg/kg/gün dozu, herhangi bir zararlı yan etki olmaksızın her iki türde de tolere edilmiştir.

**Mutajenik ve karsinojenik potansiyel:**

*İn vitro* ve *in vivo* mutajenite çalışmalarının bulguları klinik uygulama koşullarında siklopiroksolaminin mutajenik potansiyelinin yeterli biçimde dışlandığını göstermiştir.

Farelerde yürütülen 18 aylık dermal uygulama çalışmasında karsinojenik potansiyel belirtisi saptanmamıştır.

**Üreme toksisitesi:**

Çalışmalar yüksek dozlarda intravajinal uygulamada bile siklopiroksolaminin annede veya fetüste zarara neden olmadığını göstermiştir. Fertilitite veya postnatal gelişime olumsuz etki göstermemiştir.

Sıçanlarda 1 mg/kg/gün doz ile gözlenmezken, 5 mg/kg/gün dozda fertilitenin bozulduğuna ilişkin belirtiler gözlenmiştir. Siklopiroksolamin embriyotoksik ya da teratojenik etki göstermemiştir. Peri/postnatal toksisite gözlenmemiştir fakat uzun süreli sonuçları araştırılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Benzil alkol  
2-Oktildodekanol  
Likit parafin  
Stearil alkol  
Setil alkol  
Miristil alkol  
Polisorbat 60  
Sorbitan monostearat  
Laktik asit  
Arıtılmış su

## **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

## **6.3 Raf ömrü**

36 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altında ve ambalajında saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

NİBULEN vajinal krem, 30 g'lık alü-tüp içeren ambalajda, 6 adet tek kullanımlık aplikatörler ile birlikte.

## **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 yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd.Şti.  
Büyükdere Cad. No: 193  
Levent 34393  
Şişli - İstanbul  
Tel: 212 339 10 00  
Faks: 212 339 10 89

## **8. RUHSAT NUMARASI**

197/29

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 23.07.2001  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-----