

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİVAZOL 500 mg ovül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her ovül 500 mg metronidazol içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Metil paraben (E218)	2,1 mg/ovül
Propil paraben (E216)	0,9 mg/ovül
Butilhidroksi tolüen (E321)	0,3 mg/ovül

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Ovül

Sarımsı beyaz ovül.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Kadınlardaki semptomatik trikomoniyazis tedavisinde kullanılır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Doktora danışılmadan kullanılmamalıdır.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde:

Akşamları 1 veya 2 ovül vajina derinliğine uygulanır.

Eş zamanlı oral tedavi yapılacak ise metronidazol günlük dozu 2 gramı geçmemelidir.

Nüksleri önlemek amacı ile topikal uygulama tamamlayıcı tedavi olarak tercih edilebilir.

Menstrüasyon döneminde kullanıldığında etkisi azalabileceğinden veya kullanım zorluğu meydana gelebileceğinden bu dönemde kullanılması önerilmemektedir.

##### Uygulama şekli:

Yalnız intravajinal kullanım içindir. Sırtüstü yatar pozisyonda vajina derinliğine uygulanır.

Yutulmamalı veya başka yoldan uygulanmamalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliğinde metronidazolün yarılanma ömrü değişmemektedir. Bu nedenle metronidazol dozunun azaltılmasına gerek yoktur. Ancak bu hastalarda metronidazol metabolitleri kalır. Bu durumun klinik önemi bilinmemektedir (ayrıca bkz bölüm 4.4)

Ciddi karaciğer yetmezliğinde metronidazol klirensi zorlaşır, bu hastalarda yetmezlik derecesi ve metronidazolün serum seviyelerine göre doz ve uygulama sıklığı ayarlanmalıdır. Hepatik ensefalopati hastalarda metronidazol plazma konsantrasyonu yükselerek ensefalopati semptomlarını artırdığından, bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Metronidazolün günlük dozu, hepatic ensefalopati hastalarda üçte birine azaltılmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Metronidazolün mens dönemi öncesindeki kadınlardaki etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır. Bu yaş grubunda uygulanmaz.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda dikkatli kullanılması tavsiye edilir. Özellikle yüksek dozlarda dikkatli olunmalıdır.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- NİVAZOL, metronidazol, diğer nitroimidazol türevleri veya içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- Gebeliğin ilk trimesterinde kullanılmamalıdır.
- Bununla birlikte, metronidazole bağlı hemodiskrazi klinik öyküsü bulunan ve merkezi sinir sisteminin aktif organik hastalıkları bulunan kişilerde kullanılması önerilmemektedir.
- Disülfiram: Disülfiram ve oral metronidazol birlikte kullanıldığında psikotik reaksiyonlar ortaya çıktığı bildirilmiştir; bu ilaçların uygulanması arasında en az 2 hafta olmalıdır.
- Alkol: Oral metronidazol kullanımı sırasında alkole karşı disülfiram-benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir; metronidazol tedavisi sırasında ve tedaviden üç gün sonrasına kadar alkol tüketilmemelidir.

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

Oral ya da intravenöz metronidazol konvulsif nöbetler, ensefalopati, aseptik menenjit, optik ve periferik nöropati ile ilişkilendirilmektedir; periferik nöropati esas olarak bir ekstremitede uyuşma ya da parestezi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Vajinal metronidazol santral sinir sistemi hastalığı olan bireylere dikkatle uygulanmalıdır. Hasta anormal nörolojik belirtiler gösterdiği takdirde (ataksi, vertigo, halüsinasyon ya da konfüzyon gibi) NİVAZOL hemen kesilmelidir.

Nörolojik belirtilerde şiddetlenme riski nedeniyle, aktif ya da kronik periferik veya merkezi nörolojik bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kan diskrazisi bulguları veya anamnezi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Tedavi öncesi ve sonrası lökosit sayımı yapılmalıdır. Kan diskrazisi olan ya da yüksek dozla ve/veya

uzun süreli tedavi uygulanan vakalarda, tedaviye devam edip etmemeye enfeksiyonun şiddetine göre karar verilmelidir. 10 günden uzun süreli tedavilerde advers reaksiyonlar izlenmelidir.

Cockayne sendromlu hastalarda, sistemik kullanım amaçlı metronidazol içeren ilaçların kullanılmasıyla birlikte, bazı durumlarda ölümlü sonuçlanan, ağır hepatotoksisite/akut karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, bu tür hastalarda metronidazol ancak alternatif tedavi seçeneklerinin bulunmadığı durumlarda ve risk-fayda dengesi dikkatli şekilde değerlendirildikten sonra kullanılabilir. Karaciğer fonksiyonları, tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedavi sonunda, karaciğer fonksiyonlarına ait parametreler normale dönene veya bazal değerlere ulaşılan kadar izlenmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinden elde edilen değerlerin tedavi sırasında ciddi şekilde artması durumunda, ilacın kullanımına son verilmelidir.

Şiddetli hepatik hastalığı olan bireyler metronidazolü yavaş metabolize etmektedir. Bu durum, metronidazol ve metabolitlerinin plazmada birikmesi ile sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla, böyle hastalara vajinal metronidazol dikkatle uygulanmalıdır.

Aerobik ve fakültatif anaerob bakterilere karşı direkt aktivitesi yoktur.

Bilinen ya da daha önce fark edilmemiş vajinal kandidiyaz, vajinal metronidazol tedavisi sırasında daha belirgin semptomlar gösterebilir. Vajinal metronidazol ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda, tedavi sırasında ya da tedaviden hemen sonra semptomatik *Candida* vajiniti gelişmiştir.

*Trichomonas vaginalis* elimine edildikten sonra gonokokal bir enfeksiyonun kalma ihtimali vardır.

Hemodiyaliz alan hastalarda metronidazol ve metabolitleri 8 saatlik bir diyaliz periyodunda etkili bir şekilde uzaklaştırılır. Dolayısıyla, metronidazol hemodiyalizden hemen sonra yeniden uygulanmalıdır.

İntermitan peritoneal diyaliz (IPD) veya sürekli ambulator peritoneal diyaliz (CAPD) alan böbrek yetmezliği olan hastalarda gerekli rutin bir doz ayarlaması bulunmamaktadır.

Metronidazol, non-depolarizan nöromusküler blokaj oluşturmada kullanılan ve küronyumun etkisini potansiyalize eder.

Metronidazol, belirli bir fare türünde karsinojen olarak etkili bulunmasına rağmen, bu etki sıçan ve hamster türlerinde gösterilememiştir. Preparatın insanlarda bu türden bir etkisi yoktur.

İnsanlarda mutajenisite riskine ilişkin kanıtların yetersizliği nedeniyle (ayrıca bkz bölüm 5.3) NİVAZOL'ün olağandan daha uzun bir süre kullanımı dikkatlice değerlendirilmelidir.

500 mg oral metronidazol ile karşılaştırıldığında, vajinal metronidazol minimum pik serum düzeyleri ve sistemik maruziyet (EAA) ile sonuçlanmaktadır. Bu düşük maruziyet düzeylerinin, oral metronidazol ile yaygın görülen reaksiyonları oluşturma ihtimali az olsa da bu ihtimal halihazırda göz ardı edilemez. Oral ve vajinal uygulanan metronidazolü direk olarak karşılaştıran iyi kontrollü çalışma verisi bulunmamaktadır.

NİVAZOL, içeriğindeki metil paraben ve propil parabenden dolayı alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

NİVAZOL butilhidroksi toluen içermektedir. Bu nedenle lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) ya da gözlerde ve mukoz membranlarda irritasyonlara neden olabilir.

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

Metronidazolün sistemik amaçlı uygulanması sırasında;

##### Önerilmeyen kombinasyonlar:

- *Alkol*: Alkol intoleransı (disüfiram benzeri reaksiyon, yüz ve boyun bölgesinde kızarıklık, kusma, taşikardi). Metronidazol ile tedavi sırasında ve tedavi sonlandırıldıktan sonra en az 2 gün süreyle alkollü içki ya da alkol içeren ilaç kullanılmamalıdır.

- *Amiodaron*: Metronidazol, amidaronun metabolizmasını inhibe eder. Kardiyotoksisite riskinde artış (QT uzaması, torsades de pointes, kalp durması).

- *Astemizol ve terfenadin*: Metronidazol bu ilaçların metabolizmasını inhibe ederek plazma konsantrasyonlarını artırır. Kesinlikle birlikte kullanılmamalıdır.

- *Busulfan*: Metronidazol busulfanın plazma konsantrasyonunu ve böylelikle busulfanın toksisitesini arttırabilir.

- *Disüfiram*: Santral sinir sistemiyle ilgili etkiler (psikotik reaksiyonlar). Birlikte kullanım deliryum ve zihin bulanıklıklarına yol açabilir.

##### Dikkatli kullanılması gereken kombinasyonlar:

- *Varfarin*: Metronidazol oral yoldan kullanılan antikoagülanların karaciğerde yıkımını azalttığından, birlikte kullanımda bu preparatların etkisi ve hemoraji riski artabilir. Bu nedenle kombine kullanımda protrombin düzeyleri sık aralıklarla kontrol edilmeli ve uygulanacak oral antikoagülan dozu ayarlanmalıdır.

- *Lityum*: Lityum toksisitesinde artış. Metronidazolle birlikte kullanıldığında lityumun plazma düzeyleri yükselebilir. Bu nedenle lityum tedavisi altındayken metronidazol uygulanan hastalarda lityum, kreatinin ve elektrolitlerin plazma konsantrasyonları izlenmelidir.

- *Siklosporin*: Siklosporin toksisitesinde artış. Siklosporin serum seviyelerinde yükselme meydana gelebilir. Metronidazolle birlikte uygulama gerekiyorsa serum siklosporin ve kreatinin düzeyleri yakından izlenmelidir.

- Fenitoin: Fenitoin kan düzeyinde yükselme, metronidazol kan düzeyinde azalma görülebilir.
- Fenobarbital: Metronidazolün eliminasyonu artarak, serum düzeylerinde azalma görülebilir.
- Karbamazepin: Etkileşim mekanizması bilinmemektedir. Ancak, metronidazol muhtemelen karbamazepinin metabolizmasını inhibe etmektedir.
- 5-fluorourasil: Metronidazolle birlikte kullanıldığında 5-fluorourasilin atılımı azalır ve buna bağlı olarak toksik etkileri artar.
- Veküronyum: (depolarizasyonsuz nöromusküler 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.

Laboratuvar tayinleri ile etkileşim:

- 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.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B (2. ve 3. trimesterde)

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

NİVAZOL için fetus ve yeni doğan 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 metronidazolün birinci trimesterde kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu yüzden NİVAZOL 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 emziren anneler tarafından kullanılmamalıdır. Tedavi bittikten 24-48 saat sonra emzirmeye devam edilebilir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Veri bulunmamaktadır.

### **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. NİVAZOL 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  $< 1/100$ ); 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).

Metronidazolün vajinal yolla uygulanması oral yolla kıyaslandığında çok düşük plazma düzeylerine (%2-12) neden olduğundan, sistemik yan etki insidansı da çok düşüktür.

NİVAZOL'ün etkin maddesi olan metronidazolün 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: Konfüzyon ve halüsinasyon dahil psikotik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresif ruh hali

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: İlacın kesilmesi durumunda düzelebilen ensefalopati (örneğin, konfüzyon, baş ağrısı, halüsinasyon, paralizi, ışığa hassasiyet, hareket bozukluğu, ense sertliği) ve subakut serebellar sendrom (örneğin, ataksi, dizartri, yürüyüş bozukluğu, nistagmus ve tremor). Sersemlik, baş dönmesi, konvülsiyonlar, baş ağrısı, uykusuzluk, vertigo.

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.

Aseptik menenjit

### **Göz hastalıkları**

Çok seyrek: Çoğunlukla geçici olmak üzere diplopi, miyopi, bulanık görme, görme keskinliğinde azalma ve renkli görmeye değişiklik gibi görme bozuklukları

Bilinmiyor: Optik nöropati/nöritis

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Tat değişiklikleri, oral mukozit, paslı dil (mantar üremesine bağlı), bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve diyare gibi gastrointestinal bozukluklar. Geri dönüşümlü pankreatit olguları.

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde (AST, ALT, ALP) artış, bazen sarılık ile birlikte kolestatik hepatit veya miks hepatit ve hepatoselüler karaciğer hasarı bildirilmiştir. 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, kaşıntı, yüz kızarıklığı (flushing)

Bilinmiyor: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok seyrek: Miyalji, artralji

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Çok seyrek: İdrar renginde koyulaşma (metronidazol metabolitine bağlı olarak)

NİVAZOL'ün etkin maddesi olan metronidazolün topikal kullanımına bağlı olarak görülen istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir:

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok seyrek: Uygulama bölgesinde iritasyon, eritem, hafif dereceli kuruluk ve yanma

### **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](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

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 antidotu yoktur. 12 gram metronidazol almış olanlarda iyileşme sağlanabilir.

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

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmidazol türevleri  
ATC kodu: G01AF01

Metronidazol 5-nitroimidazol grubu, anaerobik bakterilerin karıştığı çoğu enfeksiyonlar ve protozoaların sebep olduğu enfeksiyonlara karşı etkili antiprotozoal, antibakteriyel maddedir.

#### Etki mekanizması:

Metronidazolün anaeroblar üzerine etkisine ilişkin intraselüler hedefleri büyük oranda bilinmemektedir. Metronidazolün 5-nitro grubu, metabolik olarak aktif anaeroblar tarafından indirgenir ve çalışmalar ilacın indirgenmiş formunun bakteriyel DNA ile etkileştiğini göstermiştir. Ancak DNA ile etkileşimin, metronidazolün anaeroblar üzerine bakterisidal etkisinde tek başına önemli bir bileşen olup olmadığı net değildir.

#### İn vitro aktivite:

Metronidazol, bakteriyel vajinoz ile ilişkili oldukları bildirilen aşağıdaki organizma suşlarının çoğuna karşı *in vitro* etkili bir antibakteriyel ajandır:

*Bacteroides* spp.

*Gardnerella vaginalis*

*Mobiluncus* spp.

*Peptostreptococcus* spp.

Potansiyel bakteriyel vajinoz patojenleri olan, *Gardnerella vaginalis* ve *Mobiluncus* spp,'ye karşı standart duyarlılık testi metodolojisi tanımlanmamıştır. Bakteriyel vajinoz tanısı için rutin bakteri kültür ve duyarlılık testi yapılmamaktadır.



## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

İntravajinal uygulamada biyoyararlanımı oral yola kıyasla yaklaşık %20'dir.

### Dağılım:

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:

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.

### Eliminasyon:

Yarılanma 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.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

## 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Metronidazol, farelere ve sıçanlara kronik oral uygulamayı takiben karsinojenik aktivite kanıtı göstermiştir. Farelere 75 mg/kg ve üzerinde (vücut yüzey alanı karşılaştırması bazında klinik insan dozunun 5 katı kadar) dozların verildiği birçok oral fare çalışmasında pulmoner tümörler ve lenfomalar bildirilmiştir. Erkek farelerde, 41 mg/kg/gün'lük insan dozuna eşdeğer dozlarda (vücut yüzey alanı karşılaştırması bazında önerilen klinik dozun 33 katı) malign karaciğer tümörleri bildirilmiştir. Metronidazolün sıçanlarda kronik oral 150 mg/kg ve üzeri dozlarda (vücut yüzey alanı karşılaştırması bazında klinik insan dozunun yaklaşık 20 katı) uygulanması meme tümörleri ve hepatik tümörler ile sonuçlanmıştır. Hamsterlarda iki, yaşam boyu tümörjenisite çalışması yapılmış ve negatif sonuç bildirilmiştir. Yayınlanmış veriler, Wistar sıçanlara 5 gün boyunca vücut yüzey alanı karşılaştırması bazında önerilen insan dozunun 26 katı dozlarda intravajinal metronidazol uygulanmasının, sıçan vajinal mukoza hücrelerindeki mikronüklei sıklığında artış ile sonuçlandığını bildirmiştir.

Metronidazol bazı *in vitro* tayin sistemlerinde mutajenik aktivite göstermiştir. Ek olarak, farelerde intraperitoneal enjeksiyonları takiben mikronüklei sıklığında doza bağımlı bir artış gözlenmiştir. 200 ila 1200 mg/gün metronidazol ile 1 ila 24 ay tedavi edilen Crohn hastalarını içeren bir çalışmada kromozom aberasyonlarında artış bildirilmiştir. Ancak ikinci bir çalışmada, 8 ay metronidazol ile tedavi edilen Crohn hastalarında kromozom aberasyonlarında artış bildirilmemiştir.

Farelerde, önerilen oral insan dozunun altı katına kadar olan dozlarda (mg/m<sup>2</sup> olarak) fertilité çalışmaları yürütülmüştür ve bu çalışmalar fertilité bozukluğu kanıtı göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Borik asit  
Gliserin  
Metil paraben (E218)  
Propil paraben (E216)  
Butilhidroksi tolüen (E321)  
Witepsol S55

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın nitelięi ve içerięi**

Karton kutuda 10 ve 20 ovül içeren alüminyum strip ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi" ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.ř.  
80670 Maslak-İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI**

129/91

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

İlk ruhsat tarihi: 28.11.1980

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**