

GYNOPAC[®]

Farmoquímica S/A

Creme Vaginal /Comprimido Revestido

100 mg + 150 mg / 1000 mg

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE**GYNOPAC[®]**

tioconazol + tinidazol

secnidazol

APRESENTAÇÃO:

Creme vaginal – tioconazol 100 mg/5 g + tinidazol 150 mg/5g - embalagem contendo 1 bisnaga com 35 g do creme + 7 aplicadores descartáveis.

Comprimido revestido – secnidazol 1000 mg – embalagem contendo blíster com 2 ou 4 comprimidos.

VIA VAGINAL / VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:**

Cada 5 g do creme vaginal contém:

tioconazol.....100 mg

tinidazol.....150 mg

Excipientes: cera emulsificante, vaselina líquida, cloreto de benzalcônio, formaldeído sulfoxilato de sódio, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico heptahidratado, galato de propila, miristato de isopropila, metilparabeno, propilparabeno e água purificada.

Cada comprimido revestido contém:

secnidazol.....1000 mg

Excipientes: povidona, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polissorbato 80 e álcool etílico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**1-INDICAÇÕES**

Gynopac[®] é indicado no tratamento das infecções vulvares e vaginais causadas por *Candida*, *Trichomonas* e *Gardnerella*, isoladas ou mistas.

Gynopac[®] tem como princípios ativos o tioconazol, tinidazol e secnidazol, que possuem ação efetiva na eliminação dos germes mais frequentemente encontrados nas infecções vulvares ou vaginais, isoladamente ou

associados: *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* e *Gardnerella vaginalis*. Como muitas vezes o diagnóstico destas infecções é clínico, o médico necessita instituir a terapêutica com uma associação de drogas eficazes contra os agentes mais comumente envolvidos nestas condições.

2-RESULTADOS DE EFICÁCIA

A associação foi estudada por diversos autores que avaliaram a eficácia e a tolerabilidade do comprimido de secnidazol dose única e do creme vaginal de tinidazol e tioconazol no tratamento de pacientes com vulvovaginites causadas por *Trichomonas*, *Gardnerella* ou *Candida albicans*.

Passos *et al.* realizaram um ensaio clínico, aberto, randomizado, incluindo mulheres que procuraram atendimento ambulatorial com queixa clínica de vulvovaginite. As pacientes foram divididas em três grupos de tratamento: 1) apenas medicação via oral - secnidazol 2g VO em dose única; 2) apenas medicação via vaginal - creme vaginal com tioconazol + tinidazol durante 7 noites; e 3) esquemas dos grupos 1 e 2. As pacientes foram reavaliadas aos 13-15 dias e aos 28-30 dias. Resultados: Iniciaram o estudo 118 pacientes, porém 101 (85,47%) cumpriram todo o protocolo. As taxas de cura clínica e microbiológica foram: grupos 1, 2 e 3, respectivamente: candidíase 0% - 76,9% - 76,46%, vaginose bacteriana 70% - 60% - 83,33%, microbiota vaginal alterada 54,14% - 33,4% - 80% e tricomoníase 80% - 33,4% - 100%. As taxas de cura clínica e microbiológica do grupo 3 (secnidazol oral + tinidazol e tioconazol vaginal) foram, percentualmente, bem superiores aos outros esquemas testados, seja só oral ou só vaginal. O grupo 3 (83,3%) apresentou proporção de cura significativamente ($p = 0,005$) maior que o grupo 2 (48,1%), com o risco relativo de 2,5 (IC 95%: 1,14 - 5,49) de cura.¹

Farah *et al.* estudaram a eficácia e tolerabilidade da associação tinidazol-tioconazol creme vaginal, no tratamento das vaginites causadas por *Trichomonas*, *Gardnerella vaginalis* ou *Candida albicans*. Foi observada nas 60 pacientes uma redução significativa ($p < 0,001$) em todos os parâmetros clínicos estudados (corrimento, inflamação, eritema, fissura, odor e prurido). A avaliação microbiológica revelou no 7º e 28º dias 90% e 82%, respectivamente, de ausência do patógeno inicial, sendo estes resultados estatisticamente significantes ($p < 0,001$). Concluíram que a associação em creme vaginal é bastante eficaz e muito bem tolerada nos tratamento destes três tipos de vaginites estudadas.²

No ensaio clínico publicado por Duarte *et al.*, a paciente deveria ter queixa de sinais e sintomas de vulvovaginite. A conduta para diagnóstico laboratorial do estudo foi o exame citológico (Papanicolaou), além de criterioso exame clínico. Das setenta e duas pacientes que completaram o estudo por eles conduzido, 53/72 (76,61%) apresentaram cura total e nenhuma das pacientes relataram efeitos adversos. Duarte *et al.*, analisando a efetividade e tolerabilidade da associação tioconazol/tinidazol no tratamento de vulvovaginites,

concluíram que o creme vaginal à base de tioconazol/tinidazol tem boa efetividade para o tratamento das vulvovaginites infecciosas, com excelente tolerabilidade.³

Bohbot *et al.* em estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, comparativo entre secnidazol 2g em dose única e metronidazol 500mg por 7 dias ambos por via oral, para o tratamento da vaginose bacteriana, observaram uma taxa de cura em 60,1% vs 59,5% no D28. O estudo avaliou 577 pacientes com idades entre 18 a 65 anos com sinais clínicos de vaginose bacteriana. Concluiu que o secnidazol em dose única, representa uma terapêutica eficiente e com posologia mais conveniente, e que os clínicos deveriam considerar na sua prática diária.⁴

Bagnoli *et al.* em estudo comparativo de secnidazol VO em dose única de 2g versus metronidazol 400mg VO duas vezes ao dia por sete dias, encontraram cura clínica ou melhora acentuada da vaginite em 93,1% e 95,8%, respectivamente. O estudo avaliou 91 pacientes e concluiu que o secnidazol oral em dose única constitui alternativa terapêutica nas vaginites inespecíficas, pois apresenta eficácia e boa tolerabilidade.⁵

- ¹ Passos M.R.L., *et al.* Estudo comparativo da eficácia de esquema oral, vaginal e oral e vaginal combinados para tratamento de vulvovaginites. RBM - Rev Bras Med; 63(3):163 -173; 2006.
- ² Farah, CA., D'Elia, E., Trabulsi, R. O uso da associação tinidazol-tioconazol no tratamento das vaginites causadas por *Trichomonas*, *Gardnerella vaginalis* ou *Candida albicans*. J Bras Ginecol.97(1-2):43-47; 1987.
- ³ Duarte G, Baracat EC, Wehba S. Efetividade e Tolerabilidade da Associação Tioconazol/Tinidazol no Tratamento de Vulvovaginites. Femina 1996; 24(10):895-908.
- ⁴ Bohbot JM, Vicaud E, Fagnen D, Brauman M. Treatment of Bacterial Vaginosis: A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Phase III Study Comparing Secnidazole and Metronidazole. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Volume 2010, Article ID 705692, 6 pages doi:10.1155/2010/705692.
- ⁵ Bagnoli V.R., *et al.* Vaginites inespecíficas: tratamento comparativo entre secnidazol e metronidazol. Folha med. 98;(3): 171-4; 1989.

3-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

O tinidazol é um derivado imidazólico ativo contra protozoários (*Trichomonas vaginalis*) e bactérias anaeróbias (incluindo a *Gardnerella vaginalis*). O tinidazol apresenta uma ação bactericida e protozoaricida ao penetrar nos micro-organismos por difusão, sendo, a seguir, reduzido a substâncias intermediárias citotóxicas, o que, provavelmente, causa danos ao DNA. Essa ação no DNA do patógeno impede a sua replicação, inativando-o, impedindo, dessa maneira, as sínteses enzimáticas, o que vai resultar na morte celular. A ação seletiva de tinidazol sobre as bactérias anaeróbias estritas se deve ao fato de as próprias

bactérias reduzirem, metabolicamente, os imidazólicos a produtos tóxicos, o que não ocorre com as bactérias aeróbias e anaeróbias facultativas.

O tioconazol, também derivado do grupo de imidazólicos, é um agente antifúngico de amplo espectro, também ativo contra protozoários e bactérias anaeróbias obrigatórias. Seu mecanismo de ação é duplo, já que em baixas concentrações desenvolve um efeito fungistático que se relaciona com a inibição da biossíntese de seu funcionamento. Em concentrações elevadas atua como um potente fungicida por ação direta sobre a parede celular. Em estudos clínicos, o tioconazol é eficaz no tratamento de pacientes com infecção vaginal causada por *Candida albicans*, outras espécies de *Candida*, e por *Trichomonas vaginalis*.

Secnidazol pertence ao grupo químico dos 5-nitroimidazólicos, cuja lista é encabeçada pelo metronidazol. O secnidazol exerce sua atividade por alteração do DNA microbiano através de metabólito ativo, que é formado pelo metabolismo anaeróbio.

O secnidazol e outros 5-nitroimidazóis apresentam atividade seletiva contra diversas bactérias anaeróbias e protozoários. O secnidazol apresenta atividade contra *Gardnerella vaginalis* e *Trichomonas vaginalis*.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorção

A absorção sistêmica do tioconazol e do tinidazol isolados, quando administrados por via vaginal, é mínima. Assim, uma absorção similar muito pequena deve ser esperada da associação. Apesar de a absorção de tinidazol por via intravaginal ser clinicamente desprezível, os pacientes em uso de nitroimidazólicos devem se abster do uso de bebidas alcoólicas por uma possível intolerância ao álcool.

O secnidazol é rapidamente absorvido pela administração oral e apresenta concentrações séricas máximas aproximadamente três horas após ser administrado. Não existe nenhum efeito relativo à primeira passagem hepática do secnidazol, fato que se repete quando o medicamento é administrado por via intravenosa. O tempo médio de absorção em seres humanos é de, aproximadamente, 2,2 horas.

Metabolismo/Eliminação

O tinidazol absorvido sistemicamente é excretado pelo fígado e pelos rins. Até 5% da dose administrada é excretada nas fezes. A fração de tioconazol absorvida sistemicamente após administração intravaginal é eliminada do plasma em 72 horas. Uma parte é excretada na urina na forma de metabólitos e nas fezes na forma inalterada.

O secnidazol está presente no organismo por mais de 72 horas após a administração de uma dose única oral de 2,0g. A meia-vida do secnidazol é prolongada, 20 a 25 horas. Quando estudadas as propriedades

farmacocinéticas dos 5-nitroimidazólicos, o secnidazol se revela como o nitroimidazólico com tempo de meia-vida maior. Esta meia-vida prolongada é resultado de um processo de eliminação lento.

Logo após uma dose oral única de 1,0g de secnidazol, foi demonstrado um equilíbrio entre as excreções hepática e renal. A reduzida depuração hepática confirma a baixa metabolização do secnidazol no fígado. Em seres humanos, 50% da dose de secnidazol administrada é recuperada na urina em forma livre ou conjugada. A excreção fecal do produto inalterado ou dos metabólitos é praticamente nula, tanto em seres humanos como em animais (ratos, coelhos e cães).

4-CONTRAINDICAÇÕES

- Quadro atual ou antecedente de distúrbios da coagulação do sangue.
- Distúrbios neurológicos orgânicos.
- Primeiro trimestre de gravidez.
- Durante a amamentação. O tinidazol e o secnidazol podem ser encontrados no leite materno e podem estar presente por mais de 72 horas após a administração. As mulheres não devem amamentar durante e pelo menos três dias após ter descontinuado o tratamento.
- Hipersensibilidade ao tioconazol, ao tinidazol, ao secnidazol ou a outros derivados imidazólicos, a qualquer agente antimicrobiano derivado do 5-nitroimidazol ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

Este medicamento é contraindicado para uso no primeiro trimestre de gestação.

Este medicamento é contraindicado para uso durante a amamentação.

5-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Não há evidências de que Gynopac[®] seja prejudicial durante os estágios mais avançados da gravidez, no entanto o uso durante o segundo e terceiro trimestre de gestação requer que se compare o potencial benefício e os possíveis riscos para a mãe e o feto.
- O creme do Gynopac[®] deve ser aplicado apenas por via intravaginal, ou seja, usado exclusivamente dentro da vagina, de preferência fora do período menstrual.
- Não use absorvente durante o tratamento com Gynopac[®], a menos que seja inevitável. Neste caso use absorventes externos e nunca internos.
- Use apenas roupas íntimas limpas. Evite utilizar roupas íntimas de tecido sintético (como nylon), prefira as de algodão.
- Utilize medidas higiênicas para controlar as fontes de infecção ou de reinfecção.
- Lave as suas mãos com sabonete e água antes e após usar o medicamento.

Categoria C de risco de gravidez:

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião- dentista.

6-INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- A utilização de secnidazol comprimido revestido e varfarina ou outros anticoagulantes orais pode levar a um aumento do efeito do anticoagulante e risco hemorrágico, devido à redução do metabolismo hepático.
- O uso simultâneo com o dissulfiram pode resultar em reação psicótica aguda ou estado de confusão causados por toxicidade combinada.
- A cimetidina pode inibir o metabolismo dos nitroimidazólicos, aumentando os efeitos adversos dependentes de dose.
- O uso concomitante com o lítio pode aumentar as concentrações de lítio no sangue e em alguns casos levar a toxicidade.
- O uso de bebidas alcoólicas ou de medicamentos que contenham álcool (fortificante e elixires) deve ser evitado durante o tratamento e até quatro dias após seu término, pois pode causar efeitos desagradáveis, como: ardência na face, dificuldade respiratória, náuseas, vômito, transpiração, queda de pressão, vertigem e visão borrada.

Interferências em exames laboratoriais

O secnidazol pode interferir com os resultados de várias análises bioquímicas como determinação do TGO, TGP, colesterol LDL e triglicerídeos, inclusive com ocorrência de valores zero.

7-CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**Cuidados de conservação**

Gynopac[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), em sua embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

- Creme vaginal: Creme praticamente branco claro, com odor característico, homogêneo, livre de partículas estranhas.
- Comprimido revestido: Comprimidos elípticos, de cor praticamente branca, gravado FQM em uma das faces. Livre de partículas estranhas. Odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

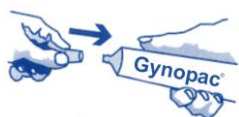
8-POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USAR

Creme vaginal



1. Retire a tampa da bisnaga.



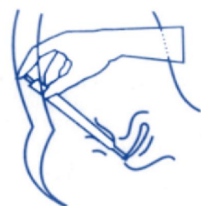
2. Perfure o lacre da bisnaga com o fundo da tampa. Não utilize outro material para perfurar o lacre.



3. Encaixe o aplicador no bico da bisnaga previamente aberta, rosqueando-o.



4. Para encher o aplicador, puxe o êmbolo até a trava e aperte suavemente a bisnaga até o enchimento total.



5. O aplicador, já contendo o creme, deve ser introduzido cuidadosamente na vagina, de preferência na posição deitada, com as pernas elevadas. Para uma maior eficácia do produto, a aplicação deve ser a mais profunda possível.

6. Após o uso do aplicador, deve-se descartá-lo. Deve ser usado um aplicador para cada aplicação.

Atenção: Certifique-se de que todo o conteúdo do aplicador tenha sido transferido para a vagina.

POSOLOGIA

Creme vaginal

Aplique o conteúdo de um aplicador cheio (aproximadamente 5 g de creme), uma vez à noite, ao se deitar, durante sete dias consecutivos ou, como alternativa, duas vezes ao dia, durante três dias.

O creme vaginal deve ser aplicado profundamente na vagina, de preferência fora do período menstrual.

Mesmo que os sintomas tenham melhorado, o tratamento só estará concluído ao final do tempo recomendado. Parar antes poderá resultar em retorno do processo infeccioso.

Comprimido revestido

Administre de uma só vez os dois comprimidos de 1000 mg de secnidazol. A mesma dosagem pode ser recomendada para o cônjuge.

Dose Omitida

Caso a paciente esqueça de administrar Gynopac® no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, a paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento (comprimido revestido de secnidazol) não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9-REAÇÕES ADVERSAS

Gynopac® é bem tolerado no local de aplicação. As reações desagradáveis que podem ocorrer ao usar Gynopac® tendem a ser raras, de intensidade moderada e transitórias.

- Reação muito comum ($> 1/10$): no local de inserção/aplicação: eritema, sensação de queimação local, irritação local, prurido.
- Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): enjoo, dor abdominal, diarreia, secura na boca, sensação de gosto metálico na boca, sonolência, tonteira, cefaleia, reações alérgicas locais, dor e *rash* eritematoso.
- Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): sangramento vaginal, distúrbios vaginais (incluindo dor, vermelhidão e corrimento vaginal), reações de hipersensibilidade na forma de erupção cutânea, urticária e edema angioneurótico.
- Reação muito rara ($< 1/10.000$): queimação urinária, edema dos membros inferiores, distúrbios neurológicos e leucopenia transitória.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10-SUPERDOSE

Em caso de superdose, empregar tratamento sintomático e de suporte, conforme a necessidade.

- secnidazol: nos casos de sobredose acidental o quadro clínico apresentado é de náuseas, vômitos e ataxia.

Não existe antídoto e, por isso, devem ser adotados tratamento sintomático, lavagem gástrica e medidas de suporte.

- tioconazol/tinidazol: a absorção sistêmica é mínima quando administrados por via vaginal. Portanto, não é esperado que a superdosagem do produto possa conduzir a algum tipo de intoxicação.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0390.0165

Farm. Resp:

Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1,

1º andar, salas 101 a 104 e 106 a 108.

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Fabricado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.349.473/0003-10

Indústria brasileira



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/04/2014		(10458) – Medicamento Novo - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/2012	24/04/2014		(10458) – Medicamento Novo - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/2012	–	Adequação à RDC 47/2009	VP e VPS	-1 bisnaga com 35g de creme + 2 comprimidos revestidos -1 bisnaga com 35g de creme + 4 comprimidos revestidos