

BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Gynotran[®]
(metronidazol + nitrato de miconazol)
750 mg + 200 mg
Óvulos

EXELTIS LABORATÓRIO FARMACÊUTICO LTDA.

Gynotran®

metronidazol

nitrato de miconazol

APRESENTAÇÃO

Cartucho com 1 strip contendo 7 óvulos + 14 dedeiras

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada óvulo de Gynotran® contém:

metronidazol 750 mg

nitrato de miconazol..... 200 mg

Excipientes q.s.p. 1 óvulo (witepsol).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Gynotran® é indicado para o tratamento tópico da candidíase vaginal e tratamento local da vaginite causada por *Trichomonas*. Gynotran® também é indicado para o tratamento tópico de vaginose bacteriana (conhecida também como vaginite inespecífica, vaginose anaeróbica ou vaginite por *Gardnerella*) e infecções vaginais mistas devido a patógenos responsáveis pela vaginose bacteriana, candidíase vaginal e vaginite por *Trichomonas*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo clínico com 7 dias de duração, foram tratadas 501 pacientes que apresentavam vaginite por *Candida*, vaginite bacteriana, tricomoníase ou mista, utilizando Gynotran® (creme e óvulo) e um tratamento de referência contendo 150 mg de miconazol e 400 mg de tinidazol (óvulo) e 100 mg de miconazol e 150 mg de tinidazol (creme).

As taxas de cura obtidas no final do tratamento (variável primária de eficácia) foram de 78% e 77,45% (óvulo e creme, respectivamente) para Gynotran® e de 70,33% e 75,7% (óvulo e creme, respectivamente) para o tratamento de referência.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Farmacodinâmica

Gynotran® contém miconazol, que exerce efeito antimicótico e metronidazol, que exerce efeitos antibacterianos e antitricomoníase. O nitrato de miconazol é um agente de amplo espectro, eficaz, sobretudo, contra fungos patógenos, como *C. albicans*. O metronidazol é um agente antibacteriano e antiprotozoário que age de maneira eficaz

contra *Gardenerella vaginallis* e bactérias anaeróbias, incluindo os estreptococos e *Trichomonas vaginallis*.

➤ **Farmacocinética**

O nitrato de miconazol é muito pouco absorvido por via vaginal (aproximadamente 1,4% da dose). Por esta mesma via, a biodisponibilidade do metronidazol corresponde a 30% da biodisponibilidade oral. Nos estudos realizados, não foi possível detectar nitrato de miconazol no plasma após administração vaginal de Gynotran[®] óvulo.

Foram medidas concentrações plasmáticas de metronidazol de 1,6 a 5,4 µg/mL 4 a 8 horas depois da administração vaginal. Os níveis no estado de equilíbrio são de 1,1 a 5,0 µg/mL no terceiro dia de administração e de 0,7 a 4,6 µg/mL ao final de 7 dias de aplicação. O metronidazol é metabolizado no fígado. O metabólito hidroxilado conserva sua eficácia. A vida média do metronidazol é de 6 a 11 horas. Na urina é excretado inalterado aproximadamente 20% do fármaco administrado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gynotran[®] não deve ser usado:

- **Em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um de seus componentes;**
- **Em pacientes que ingerirem álcool durante o tratamento ou três dias após o tratamento;**
- **Em pacientes utilizando dissulfiram durante o tratamento ou dentro de duas semanas;**
- **Durante o primeiro trimestre de gravidez;**
- **Em grávidas que apresentem vaginite por *trichomonas* durante o primeiro trimestre da gravidez;**
- **Em casos de porfiria, distúrbios graves da função hepática e epilepsia.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As pacientes não devem ingerir álcool durante o tratamento e durante 3 dias após o término do tratamento devido à possibilidade de reações do tipo dissulfiram.

Doses elevadas e uso sistêmico de metronidazol por longo prazo causam neuropatia periférica e convulsão devido ao uso sistêmico.

Não deve ser usado em mulheres que não iniciaram atividade sexual.

Outros produtos vaginais (por exemplo, tampão, duchas ou espermicidas) não devem ser utilizados concomitantemente ao tratamento.

Nas pacientes com *trichomonas vaginalis*, o parceiro deve ser tratado simultaneamente.

Este medicamento contém nitrato de miconazol, que pode reduzir a eficácia de métodos contraceptivos de barreira à base de látex (por exemplo, preservativos ou camisinhas e diafragmas). Informe ao paciente sobre o risco de infecção por doenças

sexualmente transmissíveis e sobre a necessidade de uso de outros métodos contraceptivos (durante o tratamento e até 3 dias após o término do tratamento).

➤ **Gravidez e lactação:**

Gravidez

Estudos pré-clínicos em animais relacionados à gravidez, crescimento embrionário/fetal, crescimento perinatal e/ou pós-natal são insuficientes. O risco potencial para humanos não é conhecido.

Não há dados suficientes sobre o uso de Gynotran[®] no primeiro trimestre da gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser usado no primeiro trimestre da gravidez. No segundo e terceiro trimestre da relação risco/benefício deve ser avaliada por um médico e Gynotran[®] Não deve ser utilizado, a menos que seja necessário.

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

Lactação

Deve-se interromper a amamentação, uma vez que o metronidazol é excretado no leite materno. A amamentação poderá ser restabelecida cerca de 24 a 48 horas após o término do tratamento.

➤ **Pacientes em idade fértil/ controle de natalidade (contracepção)**

Uma vez que os efeitos dos princípios ativos de Gynotran[®] sobre o crescimento do feto e do recém-nascido não são claramente conhecidos, as mulheres que devem usar este medicamento, devem evitar a gravidez por meio de utilização de um método contraceptivo adequado.

➤ **Reprodução e fertilidade**

Não há evidências de efeitos deletérios sobre a fertilidade humana e animal quando o metronidazol ou o nitrato de miconazol são administrados isoladamente.

➤ **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:**

Pacientes idosos (maiores de 65 anos): proceder tal como em mulheres adultas jovens.

Em crianças: não se recomenda o uso de Gynotran[®] em crianças.

➤ **Efeito na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas**

A administração sistêmica do metronidazol pode afetar a condução e o uso de máquinas. Em comparação com o uso sistêmico, o metronidazol tópico é absorvido na vagina em baixas concentrações.

Gynotran[®] pode causar tonturas, ataxia, fadiga e fraqueza, portanto, pode afetar a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido à absorção de metronidazol, podem ocorrer interações com as seguintes substâncias, se utilizados concomitantemente:

- **álcool:** a possível interação do metronidazol com álcool produz uma reação do tipo dissulfiram;
- **amiodarona:** aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes e parada cardíaca);
- **carbamazepina:** aumento da concentração sanguínea de carbamazepina;
- **ciclosporina:** aumento do risco de toxicidade da ciclosporina;
- **anticoagulantes orais:** aumento do efeito anticoagulante;
- **fenitoína:** aumento das concentrações sanguíneas de fenitoína, diminuição das concentrações sanguíneas de metronidazol;
- **fenobarbital:** diminuição das concentrações sanguíneas de metronidazol;
- **dissulfiram:** podem ocorrer efeitos relacionados ao sistema nervoso central (reações psicóticas);
- **cimetidina:** aumento a concentração sanguínea de metronidazol e risco de efeitos colaterais neurológicos;
- **lítio:** pode ocorrer um aumento na dos níveis sanguíneos e da toxicidade por lítio;
- **astemizol e terfenadina:** o metronidazol inibe o metabolismo destes fármacos e aumenta suas concentrações plasmáticas.
- **fluorouracil:** aumento dos níveis sanguíneos e da toxicidade do fluorouracil.

Durante o tratamento com metronidazol, foi observada a interferência nos níveis sanguíneos das enzimas hepáticas, da glicose (método da hexoquinase), da teofilina e da procainamida.

Devido à absorção de nitrato de miconazol podem ocorrer interações com as seguintes substâncias, se utilizada concomitantemente:

- **acenocumarol, anisindiona, dicumarol, fenindiona, femprocumona, varfarina:** aumento do risco de sangramento;
- **astemizol, cisaprida e terfenadina:** miconazol inibe o metabolismo desses fármacos e aumenta suas concentrações plasmáticas;
- **carbamazepina:** diminuição do metabolismo da carbamazepina;
- **ciclosporina:** aumento do risco de toxicidade da ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia);
- **fentanil:** efeitos aumentados ou prolongados dos opióides (depressão do SNC, depressão respiratória);
- **fenitoína e fosfenitoína:** aumento do risco de toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperlexia, nistagmo, tremor);
- **glimepirida:** hipoglicemia;

- **oxibutinina:** aumento da concentração plasmática ou da exposição à oxibutinina devido à inibição do seu metabolismo (boca seca, constipação, cefaleia);
- **oxicodona:** aumento da concentração plasmática e redução da depuração da oxicodona;
- **pimozida:** aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, parada cardíaca);
- **tolterodina:** aumento da biodisponibilidade da tolterodina em indivíduos com atividade deficiente da isoenzima 2D6 do citocromo P450;
- **trimetrexato:** aumento da toxicidade do trimetrexato (supressão da medula óssea, disfunção renal e hepática e ulceração gastrointestinal).

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

Não foram conduzidos estudos de interação em populações especiais.

➤ **População pediátrica**

Não foram conduzidos estudo de interação em crianças.

Não se recomenda o uso de Gynotran[®] em crianças.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Gynotran[®] óvulo deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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 organolépticas

Óvulo de cor branca a levemente amarelada, sem cheiro (odor) específico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Antes de usar o medicamento, mantenha-o em local fresco. O produto possui formulação que pode sofrer alterações físicas quando armazenado em local quente, dificultando o uso.

A menos que o médico indique de outro modo, deve-se aplicar um óvulo vaginal à noite, durante 7 dias.

Gynotran[®] óvulo deve ser introduzido profundamente na vagina.

Recomenda-se que a paciente esteja deitada. A aplicação deve ser realizada preferencialmente à noite, antes de dormir. A dedeira que acompanha o produto, deve ser usada para ajudar na aplicação. O tratamento não deve ser realizado durante o período menstrual.

Na apresentação de Gynotran[®] óvulo + dedeiras, cada cartucho contém 7 óvulos e 14 dedeiras para 7 aplicações. Para cada aplicação utilizar 2 dedeiras.

Informações adicionais para populações especiais

-Pacientes com insuficiência hepática

Na insuficiência hepática grave, a depuração de metronidazol pode ser reduzida. O consequente aumento dos níveis plasmáticos de metronidazol pode agravar os sintomas de encefalopatia, portanto, este medicamento deve ser usado com cuidado em pacientes com encefalopatia hepática. A dose diária de metronidazol deve ser reduzida para 1/3 em pacientes com encefalopatia hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A frequência das reações adversas sistêmicas é muito rara, uma vez que após a administração intravaginal de metronidazol, observam-se níveis plasmáticos muito baixos (2% a 12% em comparação com a via oral). O nitrato de miconazol pode causar irritação vaginal (queimação, prurido), como todos os outros antifúngicos derivados de imidazol aplicados intravaginalmente (2-6%). Na vaginite, a mucosa vaginal pode estar inflamada, portanto, podem ser observados a queimação vaginal e prurido após o primeiro óvulo ser aplicado ou até o terceiro dia de tratamento. Estes sintomas diminuem rapidamente, a medida que o tratamento prossegue. Se houver sintomas graves de irritação, o tratamento deve ser interrompido.

As reações adversas relacionadas ao uso sistêmico dos princípios ativos de Gynotran[®] (nitrato de miconazol + metronidazol) estão listadas abaixo:

Distúrbios hematológicos e do sistema linfático:

Desconhecida: leucopenia.

Distúrbios do sistema imune:

Desconhecida: reações de hipersensibilidade, reações alérgicas podem ocorrer (anafilaxia pode ocorrer em casos graves).

Distúrbios psiquiátricos:

Incomum: depressão.

Muito raro: alterações mentais.

Distúrbios do sistema nervoso:

Comum: cefaleia, tontura.

Desconhecida: fadiga ou fraqueza, ataxia, convulsão, neuropatia periférica (em casos de superdose e/ou uso prolongado de metronidazol).

Distúrbios gastrintestinais:

Desconhecida: alterações do gosto, gosto metálico, náusea, vômito, constipação; boca seca, diarreia, perda de apetite, dor ou cólicas abdominais.

Distúrbios gerais e condições no local de administração:

Muito comum: corrimento vaginal.

Comum: vaginite, irritação vulvovaginal, desconforto pélvico. Pouco comum: sensação de sede.

Rara: queimação vaginal, prurido, irritação, dor de estômago, erupção cutânea.

Desconhecida: irritação local e hipersensibilidade, dermatite de contato.

Estes efeitos adversos são raramente observados, uma vez que a concentração sanguínea de metronidazol é muito mais baixa quando administrado por via intravaginal.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Quando é aplicada uma quantidade excessiva de óvulo, podem ocorrer efeitos sistêmicos selecionados ao metronidazol, mas não se espera que o metronidazol intravaginal cause sintomas com risco para a vida.

Deve ser instituído tratamento sintomático e de suporte. Não existe um antídoto específico para o metronidazol. É possível oferecer cura para indivíduos que ingeriram uma dose de 12 g de metronidazol.

Sintomas de superdose de metronidazol incluem: náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia, prurido, gosto metálico, ataxia, tontura, parestesia, convulsões, leucopenia, escurecimento da urina.

Sintomas de superdose de nitrato de miconazol incluem: náuseas, vômito, dor da cavidade oral e na garganta, anorexia, cefaleia, diarreia.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3564.0005

Produzido por:

Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Çerkezköy – Turquia.

Importado e Registrado por:

Exeltis Laboratório Farmacêutico Ltda.

CNPJ: 19.136.432/0001-52

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/10/2024.



Reciclável

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/06/2014	0480856/14-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não aplicável	VP/VPS	Óvulo 750 mg + 200 mg
28/06/2016	1996963/16-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/06/2013	0489408/13-1	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	22/09/2014	- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo fazer antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP	Óvulo 750 mg + 200 mg
							- Posologia e modo de usar	VPS	
15/08/2016	2183356/16-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Apresentações - Como devo usar este medicamento?	VP	Óvulo 750 mg + 200 mg
							Apresentações - Posologia e modo de usar	VPS	
28/09/2017	2032099/17-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	Óvulo 750 mg + 200 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							- Contraindicações - Advertências e Precauções - Interações medicamentosas - Reações adversas - Superdose	VPS	
21/12/2018	1200713/18-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2018	0771769/18-5	Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	24/09/2018	- Dizeres Legais (Alteração das informações referentes ao detentor de registro em decorrência do deferimento da Transferência de Titularidade para a empresa Exeltis)	VP/VPS	Óvulo 750 mg + 200 mg
01/07/2019	0576853/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2019	0580907/19-0	Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	01/07/2019	Dizeres Legais (Inclusão de novo fabricante)	VP/VPS	Óvulo 750 mg + 200 mg
09/03/2020	0711906/20-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2018	0583253/18-5	Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	30/01/2020	- Composição (formatação de texto) - O que devo saber antes de usar este medicamento? (correção gramatical) - Como devo usar este medicamento?	VP	Óvulo 750 mg + 200 mg
							- Composição (formatação de texto) - Posologia e Modo de Usar	VPS	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/11/2020	4143029/20-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações Adversas (adequação à RDC 406/2020)	VPS	Óvulo 750 mg + 200 mg
28/02/2022	0762664/22-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Dizeres Legais (informações do Farm. Resp.)	VP/VPS	Óvulo 750 mg + 200 mg
30/10/2024	1496655/24-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Itens 3 e 4 (VP) e Itens 4 e 5 (VPS) (Frases de alerta) - Item 6 (VP) e Item 8 (VPS) (reforço na instrução de armazenamento antes do uso) - Dizeres Legais (Adequação à RDC 768/2022) Melhorias no texto, em geral, das duas bulas.	VP/VPS	Óvulo 750 mg + 200 mg
13/08/2025	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Item 7 (prazo de validade)	VPS	Óvulo 750 mg + 200 mg