

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GYNO-ONE 1000/600/100 ÓVULOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GYNO-ONE 1000/600/100 ÓVULOS

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancia activa: Cada óvulo contiene 600 mg de nitrato de fenticonazol, 1000 mg de tinidazol y 100 mg de lidocaína base.

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, consulte la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Óvulo

Óvulo de color blanco a amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Está indicado en el tratamiento de la vulvovaginitis por Candida, causada por *Candida albicans*; la vaginosis bacteriana causada por *Gardnerella vaginalis* y bacterias anaerobias; la vaginitis tricomonal causada por *Trichomonas vaginalis* y las infecciones vaginales mixtas.

4.2. Posología y forma de administración.

Posología/frecuencia y duración de la administración:

No utilizar sin consultar a un médico. Si el médico no aconseja lo contrario, se aplica un óvulo sólo un día antes de acostarse por la noche.

No se debe utilizar doble dosis.

Dado que el efecto de GYNO-ONE puede disminuir o puede producirse dificultad en su uso cuando se utiliza durante el período menstrual, se recomienda no utilizarlo durante este período.

Método de administración:

Sólo para uso intravaginal. GYNO-ONE debe aplicarse profundamente en la vagina en posición supina.

No debe tragarse ni administrarse por otra vía.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GYNO-ONE 1000/600/100 ÓVULOS

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Insuficiencia renal/hepática:

La farmacocinética de tinidazol en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL <22 ml/min) no difiere significativamente de la de sujetos sanos. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con esta afección.

El aclaramiento de tinidazol aumenta significativamente durante la hemodiálisis y la vida media disminuye de 12 horas a 4.9 horas. Aproximadamente el 43% de la cantidad de tinidazol en el organismo se elimina durante 6 horas de hemodiálisis. Si se va a administrar tinidazol antes de una diálisis, se aconseja administrar la mitad de la dosis recomendada de tinidazol después de la diálisis.

No hay datos disponibles sobre la farmacocinética de tinidazol en pacientes con disfunción hepática. La dosis recomendada de tinidazol debe administrarse con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática.

La vida media de la lidocaína puede aumentar hasta 2 veces o más en pacientes con disfunción hepática. La disfunción renal no afecta la cinética de la lidocaína, pero puede aumentar la acumulación de metabolitos. Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal que utilizarán GYNO-ONE deben tener en cuenta estas características.

Población pediátrica:

GYNO-ONE no se administra a niños menores de 16 años.

Población geriátrica:

La dosis para adultos se administra a pacientes geriátricos mayores de 65 años.

4.3. Contraindicaciones

GYNO-ONE no debe utilizarse:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos de su composición o a sus derivados,
- Durante el primer trimestre del embarazo,
- Durante el período de lactancia,
- En pacientes con trastornos neurológicos orgánicos,
- En pacientes con discrasia sanguínea o con antecedentes de discrasia sanguínea.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso.

Debe usarse por vía vaginal. No debe tragarse ni administrarse por otra vía.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GYNO-ONE 1000/600/100 ÓVULOS

Al igual que otras sustancias con estructura similar, el tinidazol no debe utilizarse en pacientes con discrasia sanguínea o con antecedentes de discrasia sanguínea. Se pueden desarrollar leucopenia y neutropenia transitorias. No se observaron anomalías hematológicas permanentes en experimentos con animales ni en estudios clínicos.

No se debe consumir alcohol durante el tratamiento y hasta 3 días después de finalizar el tratamiento debido a la posibilidad de una reacción similar al disulfiram.

Puede haber una sensación de ardor leve y temporal cuando se inserta en la vagina. Prolongar el uso de productos tópicos puede provocar sensibilidad. En tal caso, se debe consultar al médico para suspender el tratamiento e iniciar otra terapia adecuada.

No debe utilizarse en vírgenes ni en niñas que no alcanzan la madurez sexual.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Los óvulos no deben entrar en contacto con el diafragma anticonceptivo y el conservante, ya que pueden dañar la goma.

La lidocaína puede causar arritmias cardíacas, dificultades respiratorias, coma e incluso la muerte, especialmente cuando se aplica en dosis altas y en grandes superficies de la piel, y especialmente bajo oclusión.

GYNO-ONE no debe usarse con espermicidas, duchas vaginales, anticonceptivos de barrera u otros productos de aplicación vaginal.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Puede ocurrir interacción debido a la absorción de tinidazol cuando se usa concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Acenocumarol, anisindiona, dicumarol, fenindiona, fenprocumón, warfarina: aumento del riesgo de hemorragia.

Colestiramina: Disminución de la eficacia del tinidazol.

Cimetidina: Aumento de la concentración plasmática de tinidazol.

Ciclosporina: Aumento del nivel de ciclosporina,

Disulfiram: síntomas de toxicidad relacionados con el sistema nervioso central (síntomas psicóticos, confusión),

Fluorouracilo: Aumento de la concentración sérica de fluorouracilo y signos de toxicidad potencial debido al fluorouracilo (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, vómitos).

Fosfenitoína: aumento del riesgo de toxicidad por fenitoína y/o disminución del nivel plasmático de tinidazol.

Ketoconazol: aumento de la concentración plasmática de tinidazol.

Litio: aumento del nivel plasmático de litio y signos de toxicidad relacionada con el litio (debilidad, temblor, polidipsia, confusión).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GYNO-ONE 1000/600/100 ÓVULOS

Fenobarbital: Disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Fenitoína: aumento del riesgo de toxicidad relacionada con la fenitoína y/o disminución del nivel plasmático de tinidazol.

Rifampicina: Disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Tacrolimus: aumento del nivel de tacrolimus,

Inductores/inhibidores de CYP3A4: Disminución de la eficacia de tinidazol o aumento de la probabilidad de reacciones adversas (los inhibidores de CYP3A4 como cimetidina y ketoconazol pueden causar una vida media de eliminación prolongada de tinidazol, disminución del aclaramiento plasmático y aumento de la concentración plasmática).

Puede ocurrir interacción debido a la absorción de lidocaína cuando se usa concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Propranolol: Disminución del aclaramiento plasmático de lidocaína.

Cimetidina: Disminución del aclaramiento plasmático de lidocaína.

Productos antiarrítmicos: aumento de la toxicidad de la lidocaína.

Fenitoína o barbitúricos: Disminución del nivel plasmático de lidocaína.

Los óvulos pueden dañar los anticonceptivos hechos de látex (ver Sección 4.4).

Información adicional sobre poblaciones especiales:

No se ha realizado ningún estudio de interacción en poblaciones especiales.

Población pediátrica:

No se ha realizado ningún estudio de interacción en niños.

4.6. Embarazo y lactancia

Recomendación general

La categoría de embarazo es C por lo que no hay estudios satisfactorios en mujeres embarazadas, pero estudios en animales han demostrado un riesgo para el feto. Estos medicamentos deben ser administrados solamente si el posible beneficio deseado justifica el riesgo potencial en el feto.

Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos (Anticoncepción)

Dado que los efectos de las sustancias que forman la combinación de GYNO-ONE sobre el feto y el desarrollo neonatal no se conocen con exactitud, quienes deban utilizar este medicamento deben protegerse con un método anticonceptivo adecuado.

Los óvulos no deben utilizarse con anticonceptivos de barrera (ver Sección 4.5).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GYNO-ONE 1000/600/100 ÓVULOS

Periodo de embarazo:

El tinidazol atraviesa la placenta.

Se ha observado que la administración oral de fenticonazol en dosis superiores a 40 mg/kg/día en ratas provoca embarazos prolongados y efectos embriotóxicos. Fenticonazol no interfiere con las funciones de los órganos reproductores masculinos y femeninos, ni cambia la primera fase de la reproducción.

El fenticonazol no tiene efectos teratogénicos en ratas y conejos. El fenticonazol y sus metabolitos atraviesan la placenta después de la administración vaginal en ratas y conejas preñadas, y se detecta fenticonazol y/o sus metabolitos en la leche de ratas lactantes.

Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal o el parto y el desarrollo posnatal. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

No existen datos adecuados sobre el uso de GYNO-ONE en mujeres embarazadas en el primer trimestre. Por lo tanto, GYNO-ONE no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo. En el segundo y tercer trimestre del embarazo la relación beneficio/daño debe ser evaluada por el médico y no debe usarse durante el embarazo a menos que sea necesario.

Periodo de lactancia:

Dado que el tinidazol se excreta en la leche materna, se debe destetar al bebé durante el tratamiento durante el período de lactancia y se debe continuar la lactancia materna 72 horas después de finalizar el tratamiento.

Dado que no hay datos suficientes sobre el uso de fenticonazol en el período de lactancia, no se recomienda su uso durante el período de lactancia a menos que lo recomiende el médico en beneficio de la paciente.

Aunque no se sabe si la lidocaína pasa a la leche materna, se recomienda utilizarla con precaución en mujeres lactantes.

Capacidad reproductiva / Fertilidad

Se ha observado que la fertilidad disminuyó y se formó histopatología testicular en ratas macho después de la administración de tinidazol a una dosis de 600 mg/kg/día durante 60 días. Se detectaron efectos espermatogénicos tras la administración de tinidazol en dosis de 300 y 600 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos sobre los testículos y la espermatogénesis después de la administración de tinidazol a una dosis de 100 mg/kg/día. Estos efectos son característicos de la clase de fármacos 5-nitroimidazol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GYNO-ONE 1000/600/100 ÓVULOS

Se ha observado toxicidad reproductiva en estudios con animales con fenticonazol (ver sección 5.3).
Se desconoce su uso potencial para humanos.

No hay evidencia de que la lidocaína tenga efectos nocivos sobre la fertilidad humana o animal.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se desconoce el efecto de GYNO-ONE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Efectos indeseables

La agrupación por frecuencia de los eventos secundarios es la siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

GYNO-ONE es muy bien tolerado en el lugar de aplicación.

Enfermedades del sistema nervioso:

Poco frecuentes: dolor de cabeza,

Enfermedades cardíacas:

Poco frecuentes: mareos, palpitaciones,

Enfermedades gastrointestinales:

Poco frecuentes: náuseas, diarrea, dispepsia,

Enfermedades musculoesqueléticas, del tejido conectivo y óseas:

Frecuentes: dolor en la ingle, astenia.

Poco frecuentes: dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia,

Sistema reproductivo y enfermedades de la mama:

Frecuentes: prurito vulvovaginal, sensación de ardor vulvovaginal.

Poco frecuentes: secreción vaginal, hinchazón genital, dolor uterino, dolor genital.

4.9. Sobredosis y terapia

Se pueden observar efectos sistémicos debidos a los principios activos cuando se administra una cantidad excesiva de óvulo. Sin embargo, dado que se administran por vía vaginal, no se espera que causen síntomas que pongan en peligro la vida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GYNO-ONE 1000/600/100 ÓVULOS

No existe un antídoto específico para el tinidazol. En caso de sobredosis, se aplica tratamiento sintomático y de soporte. Se puede aplicar lavado gástrico. Se desconocen los efectos secundarios debidos a una sobredosis.

Debido a la baja absorción sistémica de fenticonazol después de la administración vaginal, no se observa sobredosis. En caso de ingestión accidental, se induce el vómito del paciente y se puede aplicar lavado gástrico si es necesario. Además de provocar el vómito, se debe dar al paciente agua o limonada para beber con carbón activado y un laxante adecuado. Si es necesario, se puede aplicar un tratamiento sintomático.

Cuando la lidocaína se aplica tópicamente en dosis muy altas, puede provocar trastornos del ritmo cardíaco, dificultad para respirar, coma e incluso la muerte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

El fenticonazol es un antimicótico de amplio espectro.

- *In vitro* mostró una alta actividad fungistática y fungicida sobre dermatofitos (todas las especies *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*), *Candida albicans* y otros agentes micóticos infecciosos de la piel y las mucosas. También se ha observado *in vitro* la inhibición de la proteinasa ácida de *Candida albicans*.
- *In vivo*, sobre dermatofitos y micosis cutánea por *Candida* en cobayas ha generado mejoría en 7 días.

El fenticonazol también tiene un efecto antibacteriano sobre las bacterias grampositivas.

Mecanismo de acción previsto del fenticonazol: inhibición de las enzimas oxidantes que causan la formación de peróxido y necrosis de las células fúngicas; Efecto directo sobre la membrana.

Se ha demostrado que el fenticonazol es eficaz contra *Trichomonas vaginalis* tanto *in vivo* como *in vitro*.

El tinidazol es eficaz contra protozoos y bacterias anaeróbicas obligadas. Su actividad antiprotozoaria también incluye *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*. El tinidazol también es eficaz contra *Gardnerella vaginalis* y la mayoría de las bacterias anaeróbicas (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* y *Veillonella spp.*) en el tratamiento de la vaginosis bacteriana.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GYNO-ONE 1000/600/100 ÓVULOS

El mecanismo de acción del tinidazol aún no se ha dilucidado por completo. La reducción del grupo nitro está mediada por un sistema de ferredoxina y un bajo potencial de oxidación-reducción que solo es generado por bacterias anaeróbicas. Por tanto, aunque el tinidazol puede penetrar las membranas celulares de ambos tipos de microorganismos, los anaerobios pueden absorber tinidazol a un ritmo mayor que los aerobios. La reducción produce un aumento en la difusión que aumenta la absorción de tinidazol e intermediarios reactivos.

La lidocaína es un agente anestésico local (tópico) de tipo amida. La lidocaína proporciona estabilización en las membranas neuronales al inhibir el flujo de iones necesario para la generación y transmisión de impulsos. Por tanto, crea un efecto anestésico local.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Propiedades generales

Absorción:

Tinidazol:

El tinidazol se absorbe aproximadamente en un 10% mediante administración intravaginal.

El nivel plasmático máximo medio se encontró en 1.0 µg/ml, y el tiempo para alcanzar este nivel (tmax) fue de 8.7 horas después de la administración de un óvulo vaginal que contenía 500 mg de tinidazol a 6 voluntarias sanas.

Fenticonazol:

Las pruebas farmacocinéticas muestran una absorción transcutánea insignificante en animales y humanos.

Lidocaína:

La lidocaína se absorbe en cantidades muy pequeñas a través de la piel y las membranas mucosas dañadas.

Distribución:

Tinidazol:

Se distribuye en casi todos los tejidos y fluidos corporales y atraviesa la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución es de 50 litros. La unión de tinidazol a las proteínas plasmáticas es del 12%. El tinidazol atraviesa la placenta. Se excreta en la leche materna durante la lactancia.

Lidocaína:

La unión a proteínas plasmáticas es del 60% al 80%. Atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica por difusión pasiva, y se distribuye al líquido cefalorraquídeo y a tejidos muy perfundidos (riñón, hígado, corazón) y tejido adiposo. El volumen de distribución es de 0.8 – 1.3 L/kg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GYNO-ONE 1000/600/100 ÓVULOS

Biotransformación:

Tinidazol:

El tinidazol se metaboliza parcialmente por oxidación, hidroxilación y conjugación.

El tinidazol se biotransforma principalmente por CYP3A4.

Lidocaína:

Se metaboliza en el hígado. Hay metabolitos activos de monoetilglicinexilidida (MEGX) y glicinexilidida (GX).

Eliminación:

Tinidazol:

La vida media plasmática del tinidazol es de aproximadamente 12 a 14 horas. El hígado y los riñones desempeñan un papel en la excreción de tinidazol. El tinidazol se excreta principalmente sin cambios en la orina (aproximadamente el 20-25% de la dosis administrada). Aproximadamente el 12% del fármaco se excreta por las heces.

Lidocaína:

Después de la administración intravenosa, aproximadamente el 90% de la dosis absorbida se excreta como metabolitos y menos del 10% se excreta sin cambios en la orina.

Linealidad/No linealidad

Los datos no están disponibles.

5.3. Datos de seguridad preclínicos

Los principios activos de GYNO-ONE, tinidazol y lidocaína, son sustancias bien conocidas y de farmacopea que se han utilizado en el tratamiento durante muchos años. No se han realizado estudios preclínicos de seguridad para GYNO-ONE ya que existen muchos estudios toxicológicos con tinidazol y lidocaína.

Para fenticonazol;

LD₅₀ en ratón: oral >3000 mg/kg; i.p. 1276 mg/kg (M), 1265 mg/kg (F);

LD₅₀ en rata: oral >3000 mg/kg; s.c. >750 mg/kg; i.p. 440 mg/kg (M), 309 mg/kg (F);

Perro Beagle LD₅₀: oral 1000 mg/kg

Para tinidazol;

LD₅₀ en ratón: oral >3600 mg/kg; i.p. >2300 mg/kg;

LD₅₀ en rata: oral >2000 mg/kg; i.p. 2000 mg/kg

Para lidocaína;

LD₅₀ en ratón: oral 292 mg/kg; i.p. 63 mg/kg; i.v. 15-19.5 mg/kg

DL₅₀ en rata: oral 220 mg/kg; i.p. 122-133 mg/kg; i.v. 21 mg/kg, paraperióstico 25 mg/kg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GYNO-ONE 1000/600/100 ÓVULOS

LD₅₀ en conejo: i.v. 25.6 mg/kg; intratraqueal 28 mg/kg

Toxicidad crónica: Es bien tolerado en ratas y perros cuando se administra por vía oral a 40-80-160 mg/kg/día durante 6 meses, excepto por algunos signos leves de toxicidad general (elevación transitoria del SGPT asociada con el crecimiento del peso del hígado en ratas a 160 mg/kg y crecimiento del peso del hígado en perros a 80 y 160 mg/kg sin otros cambios histopatológicos).

El fenticonazol no es mutagénico en 6 pruebas mutagénicas.

El fenticonazol fue bien tolerado en cobayas y conejos. Es muy bien tolerado por los cerdos pigmeos, que tienen una piel morfológica y funcionalmente similar a la piel humana y, a menudo, muy sensibles a diversos irritantes.

Fenticonazol no muestra signos de sensibilidad, fototoxicidad o fotoalergia.

Los estudios en animales (ratas) muestran que el fenticonazol no interfiere con las funciones de los órganos reproductores masculinos y femeninos, ni cambia la primera fase de la reproducción. Se ha informado que la administración oral de dosis altas (>20 mg/kg) de fenticonazol a ratas causa embarazo prolongado y distocia. Además, se producen efectos fetotóxicos y embriotóxicos con la administración de dosis muy altas (80 mg/kg) de fenticonazol a ratas y conejos. No se observaron efectos teratogénicos en ratas y conejos. En ratas lactantes, se detecta fenticonazol y/o sus metabolitos en la leche.

En los seres humanos, sólo se absorben pequeñas cantidades de fenticonazol en la vagina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polisorbato 80
Grasa dura
Cera de abejas
Macrogol cetostearyléter

6.2. Incompatibilidades

No hay incompatibilidad.

6.3. Duración

24 meses

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GYNO-ONE 1000/600/100 ÓVULOS**

6.5. Naturaleza y contenido del embalaje.

Embalaje de óvulos de aluminio de doble capa de PVC/PE

Tamaño del paquete: 1 óvulo

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los productos no utilizados o los materiales de desecho deben eliminarse de acuerdo con las directrices locales relacionadas.

Importado por Exeltis Chile S.p.A., Avda. Príncipe de Gales 5921, Oficina 1902, piso 19 La Reina, Santiago de Chile.