

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GYNOMAX® 100 mg/150 mg vajinal ovül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

1 vajinal ovül için;

Tiokonazol 100 mg  
Tinidazol 150 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Vajinal ovül

Beyazımsı sarı renkli pürüzsüz, ovül.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

*Candida albicans*'ın oluşturduğu kandidal vulvovajinit; *Gardnerella vaginalis* ve anaerob bakterilerin oluşturduğu bakteriyel vajinoz ile karma vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Hekim tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde, gece yatmadan önce bir ovül 7 gün süreyle uygulanır. Alternatif olarak günde 2 defa bir ovülün 3 gün süreyle kullanılması önerilmektedir.

Menstruasyon döneminde kullanıldığından GYNOMAX®'in etkisi azalabileceğiinden veya kullanım zorluğu meydana gelebileceğinden, bu dönemde kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

### **Uygulama şekli:**

Yalnız intravajinal kullanım içindir. GYNOMAX® sırtüstü yatar pozisyonda, vajina içine uygulanmalıdır.

Yutulmamalı ve başka bir yoldan uygulanmamalıdır.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda ( $\text{CrCL} < 22 \text{ ml/dakika}$ ) tinidazolün farmakokinetiği, sağlıklı insanlardakinden anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Bundan dolayı bu tür rahatsızlığı olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır.

Hemodiyaliz sırasında tinidazolün klerensi önemli ölçüde artar, yarılanma süresi 12 saatten 4.9 saatे düşer. Vücutta bulunan tinidazol miktarının yaklaşık % 43'ü, 6 saatlik hemodiyaliz sırasında elimine edilir. Tinidazol, diyaliz öncesi uygulanacak ise önerilen tinidazol dozunun yarısının diyaliz sonrası uygulanması önerilmektedir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tinidazolün farmakokinetiği ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, genellikle önerilen tinidazol dozu dikkatle uygulanmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın altındaki çocuklara uygulanmaz.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

65 yaşın üzerindekilere erişkin dozu uygulanır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

GYNOMAX®,

- Bileşimindeki etkin maddelere veya bunların türevlerine karşı aşırı duyarlılığı bulunanlarda
- Gebeliğin ilk üç ayında,
- Emzirme döneminde,
- Organik nörolojik bozukluğu bulunanlarda,
- Kan diskrazisi tablosu veya geçmişi bulunan hastalarda

kullanılmamalıdır.

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

Vajinal yolla kullanılmalıdır. Yutulmamalıdır ya da başka yoldan uygulanmamalıdır.

Benzer yapıdaki diğer maddeler gibi tinidazol kan diskrazisi tablosu veya geçmiş bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. Geçici lökopeni ve nötropeni gelişebilir. Hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarda kalıcı herhangi bir hematolojik anomalide rastlanmamıştır.

Disülfiram benzeri reaksiyon görülebilceğinden tedavi süresince ve tedavi bittikten 3 gün sonrasında kadar alkol alınmamalıdır.

Cinsel olgunluğa erişmemiş kız çocuklarında ve bakirelerde kullanılmamalıdır.

Lastikte hasar yapabileceğinden ovüller kontraseptif diyafram ve prezervatif temas etmemelidir.

GYNOMAX® spermisidler, vajinal duşlar veya vajinal yoldan uygulanan diğer ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır.

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

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanıldığından tinidazolün emilmesine bağlı olarak etkileşim görülebilir;

*Asenokumarol, Anisindion, Dikumarol, Fenindion, Fenprokumon, Varfarin:* Kanama riskinde artış,

*Kolestiramin:* Tinidazol etkinliğinde azalma,

*Simetidin:* Tinidazol plazma konsantrasyonunda artış,

*Siklosporin:* Siklosporin düzeyinde artış,

*Disülfiram:* Santral sinir sistemine ait toksisite belirtileri (psikotik semptomlar, konfüzyon),

*Fluorourasil:* Fluorourasil serum konsantrasyonunda artış ve fluorourasile bağlı potansiyel toksisite belirtileri (graniülositopeni, anemi, trombositopeni, stomatit, kusma),

*Fosfenitoïn:* Fenitoïn toksisite riskinde artış ve/veya tinidazol plazma düzeyinde azalma,

*Ketokonazol:* Tinidazol plazma konsantrasyonunda artış,

*Lityum:* Lityum plazma düzeyinde artış ve lityuma bağlı toksisite belirtileri (güçsüzlük, titreme, aşırı susama, konfüzyon),

*Fenobarbital:* Tinidazol plazma konsantrasyonunda azalma,

*Fenitoïne:* Fenitoïne bağlı toksisite riskinde artış ve/veya tinidazol plazma düzeyinde azalma,

*Rifampin:* Tinidazol plazma konsantrasyonunda azalma,

*Takrolimus:* Takrolimus düzeyinde artış,

*CYP3A4 indukleycileri/inhibitörleri:* Tinidazol etkinliğinde azalma veya advers reaksiyonlarının görülme olasılığında artış (simetidin ve ketokonazol gibi CYP3A4 inhibitörleri tinidazolün eliminasyon yarı ömrünün uzamasına, plazma klerensinin azalmasına ve plazma konsantrasyonunun artmasına neden olur).

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanıldığından tiokonazolün emilmesine bağlı olarak etkileşim görülebilir;

*Oksikodon:* Tiokonazol ile birlikte oksikodon kullanıldığında tiokonazolün emilmesine bağlı olarak oksikodon plazma konsantrasyonunda artış ve oksikodon klerensinde azalma görülebilir.

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

Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

GYNOMAX® kombinasyonunu oluşturan etkin maddelerin fetus ve yenidoğan gelişimine etkileri tam olarak bilinmediğinden, ilaç kullanmak zorunda olanlar uygun bir doğum kontrol yöntemi ile gebelikten korunmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Tnidazol plasentadan geçer.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim veya doğum ve doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda GYNOMAX®'ın birinci trimesterde kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu yüzden GYNOMAX® gebeliğin birinci trimesterinde kullanılmamalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde yarar/zarar oranı hekim tarafından değerlendirilmeli, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Tnidazol anne sütüne geçtiğinden emzirme döneminde tedavi sırasında bebek sütten kesilmelidir, tedavi bittikten 72 saat sonra emzirmeye devam edilmelidir.

Tiokonazolun anne sütü ile atılımı bilinmemektedir. Çoğu ilaç anne sütüne geçebildiği için uygulama sırasında emzirmeye ara verilmelidir.

## **Üreme yeteneği / Fertilite:**

60 gün boyunca 600 mg/kg/gün dozunda tinidazol uygulamasını takiben erkek sincanlarda fertilitenin azaldığı ve testiküler histopatolojinin olduğu görülmüştür. 300 ve 600 mg/kg/gün dozunda tinidazol uygulamasını takiben spermatojenik etkiler saptanmıştır. Tinidazolun 100 mg/kg/gün dozunda uygulamasını takiben ise testisler ve spermatojenez üzerine hiçbir advers etki görülmemiştir. Bu etkiler 5-nitroimidazol sınıfı ilaçlar için karakteristikdir.

Erkek sincanlarda 150 mg/kg/gün dozda oral tiokonazol uygulamasını takiben hiçbir fertilite bozukluğu görülmemiştir. Dişi sincanlara 35 mg/kg/gün'den yüksek dozda oral tiokonazol uygulamasını takiben preimplantasyon kaybı görülmüştür.

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

GYNOMAX®'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

Yan etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); 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).

GYNOMAX® uygulandığı bölgede çok iyi tolere edilmektedir.

GYNOMAX®'ın vajinal uygulanmasında bildirilmemiş olmasına rağmen içerdeği etkin maddelerin sistemik kullanımına bağlı olarak görülebilen istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir. Intravajinal uygulamada tinidazol ve tiokonazolun kan düzeyleri daha düşük olacağından bu yan etkilerin daha seyrek görülmesi beklenmektedir.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Lökopeni (geçici), nötropeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar

### **Santral sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Güçsüzlük, bitkinlik, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi.

Bilinmiyor: Ataksi, koma (nadır), konfüzyon (nadır), depresyon (nadır), uyuşukluk, sersemlik hali, insomnia, uyku bozuklukları, vertigo, periferal nöropati, konvülsiyon, kramp, aşırı heyecan, dezoryantasyon.

### **Gastrointestinal hastalıkları:**

Yaygın: Ağızda metalik/acı tat, mide bulantısı, anoreksi, iştahsızlık, midede gaz toplanması, dispepsi, abdominal kramp, epigastrik rahatsızlık, kusma, konstipasyon.

**Bilinmiyor:** Karın ağrısı, diyare, paslı dil (nadır), stomatit, dil renginde değişiklik, ağız kuruluğu, psödomembranöz kolit.

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

**Bilinmiyor:** Kaşıntı, ürtiker, anjiyonörotik ödem, kutanöz erüpsiyon

**Böbrek ve idrar hastalıkları:**

**Yaygın:** İdrar renginde koyulaşma

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgесine ilişkin hastalıklar:**

**Bilinmiyor:** Lokal yanma, üriner yanma, ödem, lokal iritasyon, kaşıntı, vajinal akıntı, disparoni, nokturi, vajinal ağrı

**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 içерdiği etkin maddelere bağlı sistemik etkiler görülebilir; ancak vajinal yoldan uygulandıklarından hayatı tehdit edici belirtilere yol açmaları beklenmez.

Tinidazolün spesifik antidotu yoktur. Doz aşımında semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanır. Gastrik lavaj uygulanabilir. Doz aşımına bağlı yan etkileri bilinmemektedir.

Tiokonazolün ihmali edilecek kadar az düzeydeki sistemik absorpsiyonu nedeniyle lokal uygulama ile doz aşımı muhtemel değildir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grubu: Antibakteriyel, antiprotozoal, antifungal.

ATC Kodu: G01AF20

Tiokonazol *in vitro* olarak maya ve mantarlara (dermatofitler dahil) karşı yüksek etkinliğe sahip sentetik antifungal bir ajandır. Aynı zamanda *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. ve bazı Gram-pozitif bakterilere (*Stafilocok* ve *Streptokok* spp. dahil) de etkinlik göstermektedir. Klinik çalışmalarında tiokonazolün *Candida albicans* ve diğer *Candida* türleri (*Torulopsis glabrata*) ile *Trichomonas vaginalis*'in yol açtığı vajinal enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur.

Tiokonazol normal mantar hücre zarının geçirgenliğini bozarak ekti gösterir. Ergosterol mantar hücre zarının temel bir bileşenidir. Tiokonazol lanosterolü ergosterole dönüştürmede gerekli bir

sitokrom P450 enzimi olan 14-alfa demetilaz ile etkileşime girerek ergosterol sentezini inhibe eder. Ergosterol sentezinin inhibisyonu hücre geçirgenliğini artırarak fosfor içeren bileşikler ve potasyum gibi maddelerin hücre dışına sızmasına sebep olur.

Tinidazol protozoonlara ve zorunlu anaerob bakterilere etkilidir. Antiprotozoal aktivitesi *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* ve *Giardia lamblia*'yı da kapsar. Tinidazol ayrıca bakteriyel vajinoz tedavisinde *Gardnerella vaginalis*'e ve anaerob bakterilerin çoğuna (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. ve *Veillonella* spp.) etkilidir.

Tinidazolün etki mekanizması henüz tam olarak açıklanmamıştır. Ferrodoksin sistemi ve yalnızca anaerobik bakterilerce meydana getirilen düşük oksidasyon redüksiyon potansiyeli ile nitro grubunun redüksiyonuna aracılık eder. Bu nedenle, tinidazol her iki tip mikroorganizmanın da hücre membranlarına penetre olabilmesine rağmen, anaerobler aeroblardan daha yüksek oranda tinidazol alabilir. Redüksiyon, tinidazol ve reaktif ara ürünlerin alımını artıran difüzyon artışını oluşturur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Tinidazol:

Tinidazol intravajinal uygulamada yaklaşık %10 oranında emilir.

6 sağlıklı gönüllüde 500 mg tinidazol içeren vaginal ovül uygulamasından sonra maksimum plazma konsantrasyonu ortalama olarak  $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ , maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşınca kadar geçen zaman ( $t_{\max}$ ) ise ortalama olarak 8.7 saat ölçülmüştür.

Tiokonazol:

Tiokonazol intravajinal yoldan uygulandığında sistemik dolaşımı çok az miktarda geçer. Kandidal vulvovajinitli kadınlarda 300 mg tiokonazol içeren merhemin tek doz intravajinal uygulamasını takiben en yüksek plazma konsantrasyonu ortalama 18 ng/mL olmuştur.

#### Dağılım:

Tinidazol:

Hemen hemen bütün dokulara ve vücut sıvılarına dağıılır, kan-beyin bariyerini geçer. Dağılım hacmi 50 litredir. Tinidazolün plazma proteinlerine bağlanması %12 oranındadır. Tinidazol plasentadan geçer. Emzirme döneminde anne sütü ile atılır.

Tiokonazol:

Yapılan pek çok klinik çalışmada, tek doz (300 mg) intravajinal tiokonazol uygulamasını takiben, vajinal sıvıda tespit edilen konsantrasyonların *Candida albicans*'ın üremesini 2-3 gün boyunca inhibe edecek düzeylerde kaldıkları saptanmıştır.

Tiokonazolün, anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Tinidazol:

Tinidazol kısmen oksidasyon, hidroksilasyon ve konjugasyon ile metabolize olur. Tinidazol temel olarak CYP3A4 tarafından biyotransformasyona uğrar.

Tiokonazol:

Tiokonazolün ana metaboliti glukuronid konjugatıdır.

Tiokonazol vajinal sıvı içinde biyotransformasyona uğramaz, fakat intravajinal uygulamayı takiben sistemik dolaşma geçen ilaçın bir kısmı metabolize olur. Tiokonazolün metabolitlerinden biri imidazol halkası üzerinde N-glukuronidasyon sonucu şekeitenir, diğer metaboliti ise klorotiyenil grubunun O-detiyenilasyonu, alkole hidrate olması ve glukuronidasyonu ile meydana gelir.

Eliminasyon:

Tinidazol:

Tinidazolün plazma yarılanma ömrü yaklaşık 12–14 saatdir. Tinidazolün atılımında karaciğer ve böbrekler rol oynar. Tinidazol temel olarak idrar ile değişmeden atılır (uygulanan dozun yaklaşık %20–25 kadarı). İlacın yaklaşık %12'si feçes ile atılır.

Tiokonazol:

İntravajinal uygulamayı takiben emilen ilaç genellikle 72 saat içinde plazmadan elimine olur. Tiokonazolün oral yoldan alınan dozunun yaklaşık % 25-27'si metabolitleri şeklinde idrarla atılırken, % 59'u çoğunlukla değişimmemiş ilaç şeklinde feçes ile atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

GYNOMAX®'in etkin maddeleri olan tinidazol ve tiokonazol tedavide uzun yillardan beri kullanılan, iyi tanınan ve farmakopelerde yer alan maddelerdir. Tinidazol ve tiokonazol ile ilgili birçok toksikolojik çalışma bulunduğuundan GYNOMAX® için pre-klinik emniyet çalışmaları yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Katı yağ

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay.

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

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/LDPE çift katlı folyo ovül ambalajı

Ambalaj büyüklüğü: 7 vajinal ovül

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Kültür Mah. Nisbetiye Cad. No: 56

Akmerkez B Blok Kat:6 D:574 Etiler

Beşiktaş / İSTANBUL

Tel : 0212 365 93 30

Faks : 0212 286 96 41

E-posta : [infoTR@exeltis.com](mailto:infoTR@exeltis.com)

## **8. RUHSAT NUMARASI:**

208/27

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

İlk ruhsat tarihi:24.07.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

**07.01.2022**