

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GYNANFORT, ovules vaginales

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Métronidazole	500mg
Sulfate de néomycine	65 000 UI
Nystatine.....	100 000 UI
Pour une ovule vaginale.	

Excipients : polyéthylène glycol 1500, polyéthylène glycol 6000, méthylparabène, propylparabène, hydroxytoluène butylé.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Ovule vaginale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE

Posologie

Voie vaginale.

1 à 2 ovules le soir pendant maximum 10 jours.

Un traitement par le métronidazole ne doit pas être répété plus de 2 à 3 fois par an.

- Se laver les mains
- Ne pas ouvrir l'emballage si l'ovule semble mou, le passer sous l'eau froide ou le mettre au réfrigérateur pendant quelques minutes afin de le durcir avant de retirer l'emballage
- Enlever un ovule de l'emballage et le maintenir avec le bout des doigts
- Retirer de l'ovule tout morceau de plastique ou d'aluminium collé
- S'asseoir ou s'allonger avec les genoux pliés et les jambes écartées
- Insérer doucement l'ovule dans le vagin en s'aidant de l'extrémité du doigt pour terminer l'insertion.
- Se laver les mains à nouveau



Conseils pratiques :

Toilette avec un savon à pH neutre ou alcalin.

Le traitement s'accompagnera de conseils d'hygiène (port de sous-vêtements en coton, éviter les douches vaginales, le port de tampon interne pendant le traitement...) et dans la mesure du possible, de la suppression des facteurs favorisants.

Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.

Il est impératif de traiter simultanément le partenaire, qu'il présente ou non des signes cliniques.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.

4.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Sans objet.

Mises en garde spéciales

Liées au métronidazole :

- Un traitement par le métronidazole ne doit pas être prescrit pendant plus de 10 jours et ne doit pas être répété plus de 2 à 3 fois par an.
- Interrompre le traitement en cas d'intolérance locale ou de réaction allergique ou si des signes tels que vertiges, confusion mentale, ataxie apparaissent.
- Tenir compte du risque d'aggravation de l'état neurologique chez les malades atteints d'affections neurologiques centrales et périphériques sévères, chroniques ou évolutives.
- Il est préférable de modérer la prise de boissons alcoolisées durant le traitement (effet antabuse).

Liée à la néomycine :

La sensibilisation par voie locale aux antibiotiques peut compromettre l'utilisation ultérieure par voie générale du même antibiotique ou d'antibiotiques apparentés.

Précautions d'emploi

Liées au métronidazole :

- Contrôler la formule leucocytaire en cas d'antécédents de troubles hématologiques, de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé ;
- Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc faussement positiver un test de Nelson.

Liée à la néomycine :

La durée du traitement doit être limitée en raison du risque de sélection de germes résistants et de surinfection par ces germes.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

+ Spermicides

Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

+ Alcool (boisson ou excipient)

Effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissements, tachycardie).

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.

+ Disulfirame

Risque d'épisodes de psychose aiguë ou d'état confusionnel, réversibles à l'arrêt de l'association.

+ Busulfan

Avec le busulfan à forte doses: doublement des concentrations de busulfan par le métronidazole.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques

Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ 5-fluorouracile (et, par extrapolation, autres fluoropyrimidines)

Augmentation de la toxicité du fluorouracile par diminution de sa clairance.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Compte tenu de la présence dans cette spécialité d'un aminoside, la néomycine, à l'origine d'un risque ototoxique, et de l'éventualité d'un passage systémique, l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte est déconseillée.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de vertiges attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants peuvent être observés :

Rarement :

- des troubles digestifs bénins : nausées, goût métallique dans la bouche, anorexie, crampes épigastriques, vomissements, diarrhées.

Très rarement :

- des signes cutanéomuqueux : allergie (urticaire, prurit), bouffées vasomotrices, glossite avec sensation de sécheresse de la bouche ;

- des signes neurologiques : céphalées, vertiges ;

- des cas réversibles de pancréatite.

A forte posologie et/ou en cas de traitement prolongé :

- des leucopénies modérées, réversibles à l'arrêt ;

- des neuropathies sensitives périphériques qui ont toujours régressé à l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, une coloration brun-rougeâtre des urines peut être observée, due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

Sans objet.

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Tergynan, comprimé vaginal. Cependant, avec d'autres spécialités à base de métronidazole, des cas d'administration d'une dose unique jusqu'à 12 g (par voie orale) ont été rapportés. Les symptômes se manifestent par des vomissements, ataxie et légère désorientation.

Par ailleurs, à forte posologie et/ou en cas de traitement prolongé :

Des leucopénies modérées, des neuropathies sensitives périphériques ont été rapportées régressant à l'arrêt du traitement.

En cas de surdosage massif aigu, le traitement sera symptomatique car il n'existe pas d'antidote au métronidazole.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFECTIEUX ET ANTISEPTIQUES A USAGE GYNECOLOGIQUE. , code ATC : G01AA51.

Le métronidazole est un anti-infectieux de la famille des nitro-imidazolés.

La néomycine est un antibiotique de la famille des aminosides.

La nystatine est un antifongique de la famille des polyènes essentiellement actif sur le genre Candida.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

• METRONIDAZOLE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 4$ mg/l et $R > 4$ mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<u>ESPECES SENSIBLES</u>	30%
Aérobies à Gram négatif	60-70%
<i>Helicobacter pylori</i>	20-30%
Anaérobies	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Bifidobacterium</i>	
<i>Bilophila</i>	
<i>Clostridium</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Eubacterium</i>	
<i>Fusobacterium</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Porphyromonas</i>	
<i>Prevotella</i>	
<i>Veillonella</i>	
<u>ESPECES RESISTANTES</u>	
Aérobies à Gram positif	
<i>Actinomyces</i>	
Anaérobies	
<i>Mobiluncus</i>	

<i>Propionibacterium acnes</i>	
<u>ACTIVITE ANTIPARASITAIRE</u>	
<i>Entamoeba histolytica</i>	
<i>Giardia intestinalis</i>	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	

• NEOMYCINE

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<u>ESPECES SENSIBLES</u>	50-75%
Aérobies à Gram positif	20-25%
<i>Corynebacterium</i>	?
<i>Listeria monocytogenes</i>	10-20%
<i>Staphylococcus méti-S</i>	15-25%
Aérobies à Gram négatif	25-35%
<i>Acinetobacter</i> (essentiellement <i>Acinetobacter baumannii</i>)	10-15%
<i>Branhamella catarrhalis</i>	10-20%
<i>Campylobacter</i>	20-50%
<i>Citrobacter freundii</i>	?
<i>Citrobacter koseri</i>	?
<i>Enterobacter aerogenes</i>	?
<i>Enterobacter cloacae</i>	?
<i>Escherichia coli</i>	?
<i>Haemophilus influenzae</i>	?
<i>Klebsiella</i>	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Providencia rettgeri</i>	
<i>Salmonella</i>	
<i>Serratia</i>	
<i>Shigella</i>	
<i>Yersinia</i>	
<u>ESPECES MODEREMENT SENSIBLES</u>	
(<i>in vitro</i> de sensibilité intermédiaire)	
Aérobies à Gram négatif	
<i>Pasteurella</i>	
<u>ESPECES RESISTANTES</u>	
Aérobies à Gram positif	
Entérocoques	
<i>Nocardia asteroides</i>	
<i>Staphylococcus méti-R*</i>	
Streptococcus	

Aérobies à Gram négatif <i>Alcaligenes denitrificans</i> <i>Burkholderia</i> <i>Flavobacterium sp.</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Anaérobies Bactéries anaérobies strictes Autres <i>Chlamydia</i> Mycoplasmes Rickettsies	
--	--

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50% de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques d'antibiotique appartenant à la famille des aminosides. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Pour le métronidazole

Après administration par voie vaginale, le passage systémique est faible.
La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.
La liaison aux protéines plasmatiques est faible, inférieure à 20%.
La diffusion est rapide et importante dans les poumons, les reins, le foie, la bile, le LCR, la peau, la salive, les sécrétions vaginales. Il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.
Le métabolisme est essentiellement hépatique : deux métabolites oxydés non conjugués actifs (activité de 5 à 30%) sont formés.
L'excrétion est principalement urinaire : le métronidazole et les métabolites oxydés, excrétés dans les urines, représentent environ 35 à 65% de la dose absorbée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Compte-tenu de résultats positifs dans des tests de mutagénèse, y compris sur cellules eucaryotes et de résultats divergents dans des études de cancérogénèse chez le rongeur après administration orale, il convient de limiter la durée de traitement à 10 jours et de ne pas répéter le traitement plus de 2 à 3 fois par an.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Polyéthylène glycol 1500, polyéthylène glycol 6000, méthylparabène, propylparabène, hydroxytoluène butylé.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans un endroit sec en dessous de 30°C. Tenir hors de la portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ovules sous blister PVC/PE.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

IMEX PHARMA

Rose Belle Building, Unit 3
Rose Belle Business Park
Mauritius

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

31/05/2022

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I