

Gynofer™

(Vaginal Tablets with Applicator) NOT FOR ORAL USE

Tinidazole, Miconazole Nitrate & Neomycin Sulphate Tablets

Centaur

COMPOSITION:
Each uncoated tablet contains:
Tinidazole BP 500 mg
Miconazole Nitrate BP 100 mg
Neomycin Sulphate BP 20 mg.

DESCRIPTION:
Gynofer (Vaginal) Tablet is the intravaginal dosage form of the combination of Tinidazole, Miconazole nitrate and Neomycin sulphate.
Tinidazole is a member of the imidazole class of antibacterial agents and is classified therapeutically as an antiprotozoal and antibacterial agent.
Miconazole is a synthetic antifungal agent with a broad-spectrum of activity against pathogenic fungi and certain bacteria.
Neomycin is a broad-spectrum aminoglycoside antibiotic effective against both gram positive and gram negative bacteria.

CLINICAL PHARMACOLOGY:
Miconazole combines a potent antifungal activity against common dermatophytes and yeasts with an antibacterial activity against certain gram-positive bacilli and cocci. Miconazole inhibits the biosynthesis of ergosterol in fungi and changes the composition of other lipid components in the membrane, resulting in fungal cell necrosis. Systemic absorption after intravaginal administration is limited. Unchanged miconazole could not be traced in blood plasma or urine.

The intracellular targets of action of tinidazole on anaerobes are largely unknown. The 5-nitro group of tinidazole is reduced by metabolically active anaerobes, and studies have demonstrated that the reduced form of the drug interacts with bacterial DNA. However, it is not clear whether interaction with DNA alone is an important component in the bactericidal action of tinidazole on anaerobic organisms. Tinidazole is active against the following organisms: *Bacteroides* spp, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp, *Peptostreptococcus* spp and *Trichomonas vaginalis*.

Neomycin interferes with bacterial protein synthesis by binding primarily to the 30S subunit of bacterial ribosomes. Neomycin sulphate is active against many strains of Gram-positive and Gram-negative bacteria including *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *H. influenzae*, *S. typhi*, *Shigella* and *Mycobacterium tuberculosis*.

INDICATIONS:
For the local treatment of vaginal itching, burning and discharge associated with vaginal infection due to *Trichomonas vaginalis*, *C. albicans* and/or mixed infection caused by susceptible bacteria.

DOSE AND DIRECTIONS FOR USE:
One vaginal tablet is to be inserted high into the vagina at night before retiring. This procedure should be repeated for 8 nights. In order to facilitate disintegration, the vaginal tablet should be moistened under water for a second or two just before introduction in the vagina. Continue using even if symptoms disappear. If after 8 days of treatment a cure has not been achieved a second 8-day course of treatment should be given.

If *Trichomonas vaginalis* has not been completely eliminated, oral Metronidazole /Tinidazole should be administered in a single dose of 2gm.

General hygienic measures should be observed to control the source of infection and reinfection.

CONTRA-INDICATIONS:
Gynofer (Vaginal) Tablet is contraindicated in individuals who have shown hypersensitivity to miconazole nitrate, other imidazoles or any other ingredients in the formula.

Psychotic reactions have been reported in alcoholic patients who were using oral tinidazole and disulfiram concurrently. **Gynofer** (Vaginal) Tablet should not be administered to patients who have taken disulfiram within the last two weeks.

WARNINGS:
Gynofer (Vaginal) Tablet is to be prescribed only for a vaginal infection.

Further investigations as to the type and sensitivity of the microorganism may be needed if:
• There is no improvement or if symptoms have not disappeared within eight days
• Pain, fever or foul smelling vaginal discharge occur before or during use of this medication
• Symptoms recur within 2 months
If rash or new irritation occurs, discontinue use.

SIDE EFFECTS:
Infrequent and minor adverse reactions reported to date include: local irritation, pruritus and burning sensation, especially at the start of treatment. Complaints of pelvic cramping, hives, skin rash have rarely been reported.

PRECAUTIONS:
Where there is evidence of trichomonal/candidal/anaerobic infection in the sexual partner, he should be treated concurrently with oral Metronidazole/Tinidazole and/or Fluconazole to avoid reinfection.

If local or allergic reaction occurs, the treatment should be discontinued.

Gynofer (Vaginal) Tablet affords minimal peak serum levels and systemic exposure (AUCs) of tinidazole compared to oral tinidazole dosing. Although these lower levels of exposure are less likely to produce the common reactions seen with oral tinidazole, the possibility of these and other reactions cannot be excluded presently. Data from well-controlled trials directly comparing tinidazole administered orally to tinidazole administered vaginally are not available.

PREGNANCY:
In animals, miconazole nitrate has shown no teratogenic effects but is foetotoxic at high oral doses. The significance of this to man is unknown as there is no evidence of an increased risk when taken in human pregnancy. However, as with other imidazoles **Gynofer** (Vaginal) Tablets should be used in pregnant women only if the potential benefits outweigh the possible risks.

LACTATION:
It is not known whether miconazole nitrate is excreted in human milk. Care should be exercised during lactation.

INTERACTION:
Oral tinidazole has been reported to potentiate the anticoagulant effect of warfarin and other coumarin anticoagulants, resulting in a prolongation of prothrombin time. This possible drug interaction should be considered when **Gynofer** (Vaginal) Tablet is prescribed for patients taking this type of anticoagulant therapy.

In patients stabilized on relatively high doses of lithium, short-term oral tinidazole therapy has been associated with elevation of serum lithium levels and, in a few cases, signs of lithium toxicity.

Information for the Patient:
The patient should be cautioned about drinking alcohol while being treated with **Gynofer** (Vaginal) Tablet. While blood levels are significantly lower with **Gynofer** (Vaginal) Tablet than with usual doses of oral tinidazole, a possible interaction with alcohol cannot be excluded.

OVERDOSAGE:
No case of accidental ingestion of **Gynofer** (Vaginal) Tablet has been reported till date. However in the event of accidental ingestion of large quantities of the drug, an appropriate method of gastric emptying may be considered and symptomatic treatment instituted. There is no specific antidote.

PRESENTATION:
Each pack contains 2 strips of 4 tablets.

STORAGE:
Store at temperature between 15-30°C, in a dry & dark place.
Keep medicines out of the reach of children.

Centaur

Manufactured by:
CENTAUR PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

Plant - I, Plot No.3, Tivim Industrial Estate,
Karawada, Mapusa, Goa-403 526, INDIA.

2/5658AA/03/13
Trade Mark

Gynofer™

(Comprimés Vaginaux avec Applicateur) NEST PAS DESTINÉ À L'EMPLOI ORAL

Comprimés de Tinidazole, Miconazole Nitrate et Néomycine Sulfate

Centaur

COMPOSITION:
Chaque comprimé non-enrobé contient:
Tinidazole BP 500 mg
Miconazole Nitrate BP 100 mg
Néomycine Sulfate BP 20 mg.

DESCRIPTION:
Le Comprimé (Vaginal) **Gynofer** est la forme intravaginale intra vaginale de la combinaison de Tinidazole, Nitrate de Miconazole et Sulfate de néomycine.
Le tinidazole est un membre de la classe imidazole d'agents antibactériens et il est classifié de manière thérapeutique comme un agent anti-protozoaire et antibactérien.
Le miconazole est un agent antifongique synthétique avec un large spectre d'activité contre la mycose pathogénique et certaines bactéries.
La néomycine est un antibiotique aminoside à large spectre qui est efficace tant contre les bactéries gram positive que gram négative.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE:
Le miconazole associe une activité antifongique puissante contre les dermatophytes communs et les levures à une activité antibactérienne contre certains bacilles et cocci gram positif. Le miconazole inhibe la biosynthèse de stérols dans la mycose et transforme la composition d'autres composés lipidés dans la membrane, résultant dans la nécrose cellulaire fongique. L'absorption systémique après une administration intra vaginale est limitée. Il n'a pas été possible de trouver le miconazole intranéglé dans le sérum ni dans l'urine.

Les cibles intracellulaires d'action de tinidazole sur les anaérobies sont largement inconnues. Le groupe 5-nitro de tinidazole est réduit par les anaérobies métaboliquement actifs, et les études ont montré que la forme réduite du médicament interagit avec l'ADN bactérien. Cependant, il n'est pas clair si l'interaction avec l'ADN seul constitue un élément important dans l'action bactéricide de tinidazole sur les organismes anaérobies.
Tinidazole est actif contre les organismes suivants: *Bacteroides* spp, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp, *Peptostreptococcus* spp et *Trichomonas vaginalis*.

La néomycine interfère avec la synthèse bactérienne des protéines par liaison principalement à la sous unité 30S des ribosomes bactériens. Le sulfate de néomycine est actif contre plusieurs souches de bactéries gram positive et gram négative y compris *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *H. influenzae*, *S. typhi*, *Shigella* et *Mycobacterium tuberculosis*.

INDICATIONS:
Dans le traitement local des dérangements vaginaux, de la brûlure et de l'écoulement vaginal associées à l'infection vaginale due à *Trichomonas vaginalis*, *C. albicans* et/ou des infections mixtes produites par des bactéries susceptibles.

DOSE ET MODE D'EMPLOI:
Insérer un comprimé vaginal haut dans le vagin la nuit avant de se coucher. Répéter ce procédé pendant 8 nuits. Afin de faciliter la désintégration, mouiller le comprimé vaginal sous l'eau pendant une ou deux secondes juste avant de l'insérer dans le vagin. Continuez à employer même après que les symptômes aient disparus.
Si après 8 jours de traitement, il n'y a aucune guérison, administrez une seconde série de 8 jours.

Si *Trichomonas vaginalis* n'a pas été entièrement éliminé, administrez le métrodonazole/tinidazole oral sous forme de dose unique de 2gm.

Observez des mesures générales d'hygiène pour maîtriser l'origine d'infection et de réinfection.

CONTRA-INDICATIONS:
Le Comprimé (Vaginal) **Gynofer** est contre-indiqué chez les individus qui ont montré une hypersensibilité au nitrate de miconazole, aux autres imidazoles ou à tout autre ingrédient dans la formule.

Des réactions psychotiques ont été signalées chez les malades alcooliques qui employaient le tinidazole oral et le disulfirame simultanément. N'administrez pas le comprimé (vaginal) **Gynofer** aux malades qui ont pris le disulfirame l'intérieur de deux semaines.

MISES EN GARDE:
Le comprimé (vaginal) **Gynofer** est à prescrire uniquement au cas d'une infection vaginale.

Il est nécessaire d'effectuer d'examens supplémentaires sur le type et la sensibilité du microorganisme:
• S'il n'y a pas d'amélioration ou si les symptômes n'ont pas disparus dans huit jours
• S'il y a douleur, fièvre ou un écoulement vaginal fétide avant ou durant l'emploi de cette médication
• Si les symptômes réapparaissent à l'intérieur de 2 mois
S'il y a rash ou une nouvelle irritation, arrêtez l'emploi.

EFFETS INDÉSIRABLES:
Les réactions indésirables mineures et rares signalées jusqu'à présent incluent: irritation locale, prurit et sensation de brûlure, surtout au commencement du traitement. Les plaques de crampes péloviennes, urticaire, rash cutané ont été rarement signalées.

PRÉCAUTIONS:
Il a été observé qu'il y a une évidence d'infections trichomonales/candidales/anaérobiques dans le partenaire sexuel, traitez-le simultanément avec le Métrodonazole ou le Fluconazole pour éviter la réinfection.

S'il y a une réaction allergique ou locale, arrêtez le traitement.

Le comprimé (vaginal) **Gynofer** fournit des niveaux sériques maximaux minimes et une exposition systémique (Surface Sous la Courbe) de tinidazole par rapport au dosage de tinidazole oral. Bien que ces niveaux inférieurs d'exposition sont moins susceptibles de produire les réactions communes observées avec le tinidazole oral, la possibilité de ces réactions et d'autres ne peut être exclue à présent. Les données des essais bien contrôlés directement comparant le tinidazole administré oralement au tinidazole administré par voie intra vaginale ne sont pas disponibles.

GROSSESSE:
Dans les animaux, le nitrate de miconazole n'a montré aucun effet tératogène mais il est foetotoxique aux doses orales élevées. L'importance de ceci pour l'homme n'est pas connue puisqu'il n'y a pas d'évidence d'un risque accru lorsque pris durant la grossesse humaine. Cependant, comme avec les autres imidazoles, n'employez le comprimé (vaginal) **Gynofer** chez les femmes enceintes que si les avantages éventuels l'emportent sur les risques possibles.

ALLAITEMENT:
Il n'est pas connu si le nitrate de miconazole est excrété dans le lait humain. Exercez un soin durant l'allaitement.

INTERACTION:
Il a été observé que le tinidazole oral potentialise l'effet anticoagulant de warfarine et d'autres anticoagulants coumatiniques, résultant dans une prolongation du temps de prothrombine. Considérez cette interaction médicamenteuse possible quand le comprimé (vaginal) **Gynofer** est prescrit aux malades prenant ce type de traitement anticoagulant.

Chez les malades stabilisés sur les doses relativement élevées de lithium, le traitement à court terme de tinidazole oral a été associé avec l'élévation des niveaux sériques de lithium et dans certains cas, aux signes de toxicité avec le lithium.

Information pour le Malade:
Avertissez le malade contre la prise d'alcool tout en recevant un traitement avec le comprimé (vaginal) **Gynofer**. Tandis que les niveaux sériques sont significativement inférieurs avec le comprimé (vaginal) **Gynofer** qu'avec les doses habituelles du tinidazole oral, une interaction possible avec l'alcool ne peut pas être exclue.

SURDOSAGE:
Aucun cas d'ingestion accidentelle du comprimé (vaginal) de **Gynofer** n'a été signalé jusqu'à présent. Cependant au cas d'une ingestion accidentelle de quantités importantes du médicament, considérez une méthode appropriée de lavage gastrique et établissez un traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

PRESENTATION:
Chaque paquet contient 2 bandes de 4 comprimés.

CONSERVATION:
Conservez à une température entre 15 et 30° C dans un endroit sec et obscur.
Ne pas laisser à la portée des enfants.

Centaur

Fabricated by:
CENTAUR PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

Plant - I, Plot No.3, Tivim Industrial Estate,
Karawada, Mapusa, Goa-403 526, INDIA.

2/5658AA/03/13
Trade Mark

CENTAUR PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
EXPORT ARTWORK

Product Name-Gynofer	Mfg. Loc. - 176	A/w Approved On -
Item Name -Pack Insert	Country -Rwanda	Text Language -English, French
A/w Code - 2/5658AA/03/13	Buyer Name-	Min. Font Size - 7 pt
Material Specification -		
Artwork History- Full add		
Special Instruction -		
Colour: ■ PANTONE Black C		Size : L92x92(184) X H 145 mm
Pkg. dev	Export Dept.	Mktg
		R.A
		Prodn.
		Q.C.
		Q.A.
Name		
Sign/date		

If you find any deviation in hard copy of the artwork and CD given to you then please do not process the artwork. Kindly revert back to us for clarification.
A/w File and Preparations Path - G:\Packaging\Abhay\Rwanda\Gynofer Carton
1/3/13