

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ГІНОМАКС
(GYNOMAX)

Склад:

діючі речовини: тіоконазол та тинідазол;

1 супозиторій вагінальний містить: тіоконазолу 100 мг та тинідазолу 150 мг;

допоміжні речовини: вітепсол.

Лікарська форма.

Супозиторії вагінальні.

Основні фізико-хімічні властивості:

Плаский супозиторій від білого до жовтуватого кольору, з гладенькою поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології.

Код АТХ G01A F20

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тіоконазол-синтетичний протигрибковий засіб з високою активністю *in vitro* щодо дріжджоподібних та інших грибів (в тому числ дерматофітів). Він також ефективний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, бактерій родини *Bacteroides* та деяких грампозитивних бактерій (включаючи бактерії родини *Staphylococcus* і *Sreptococcus*). У клінічних дослідженнях було показано, що тіоконазол ефективний у лікуванні захворювань, викликаних *Candida Albicans* та іншими видами *Candida* (*Torulopsis glabrata*), та вагінальних інфекцій, викликаних *Trichomonas vaginalis*.

Тіоконазол діє шляхом зміни проникності клітинної мембрани гриба. Ергостерол є важливим компонентом клітинної мембрани гриба. Тіоконазол пригнічує синтез ергостеролу, взаємодіючи з 14 α -деметалазою, ферментом цитохрому P450, що перетворює ланостерол у ергостерол. Пригнічення синтезу ергостеролу призводить до збільшення клітинної проникності і, отже, до витоку внутрішньоклітинних сполук фосфору та калію через клітинні мембрани.

Тинідазол ефективний відносно найпростіших збудників та анаеробних бактерій. Його антипротозойний ефект поширюється на *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* і *Giardia lamblia*. Тинідазол ефективний щодо *Gardnerella vaginalis* і більшості анаеробних бактерій (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, бактерії родини *Bacteroides*, бактерії родини *Clostridium*, бактерії родини *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* та *Veillonella*).

Повний механізм дії тинідазолу до кінця не відомий. Відновлення нітрогрупи відбувається за допомогою фередоксинової системи та за рахунок низького окисно-відновного потенціалу, що виділяється тільки анаеробними бактеріями. Це може бути причиною того, що поглинання тинідазолу відбувається активніше у анаеробів, ніж у аеробів, хоча тинідазол проникає через клітинні мембрани обох типів мікроорганізмів. Процес зниження створює реактивні проміжні речовини та дифузію градієнта, який посилює захоплення тинідазолу.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Тинідазол.

Абсорбція тинідазолу після інтравагінального застосування складає приблизно 10%. Середні пікові концентрації в плазмі становили 1,0 мкг/мл; у 6 здорових добровольців час досягнення цього рівня (t_{max}) після введення вагінального супозиторію, в якому містило 500 мг тинідазолу, становив 8,7 години.

Тіоконазол.

При інтравагінальному застосуванні тіоконазол поглинається в низьких концентраціях слизовою оболонкою. Середні пікові концентрації в плазмі після введення разової дози 300 мг тіоконазолу у вигляді мазі жінокам з кандидозним вульвовагінітом становили 18 мкг/мл.

Розподілення

Тинідазол.

Тинідазол майже повністю розподіляється у всіх тканинах та рідинах організму, а також проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Відомий об'єм розподілу становить близько 50 літрів. Зв'язування тинідазолу з білками плазми становить 12 %. Тинідазол проникає через плацентарний бар'єр та виділяється в грудне молоко.

Тіоконазол.

В більшості клінічних досліджень після інтравагінального застосування однократної дози 300 мг тіоконазолу було визначено, що концентрації у вагінальній рідині пригнічують зростання *Candida albicans* протягом 2 - 3 днів.

Невідомо, чи виділяється тіоконазол у грудне молоко.

Біотрансформація

Тинідазол.

Тинідазол частково метаболізується шляхом окислення, гідроксиляції та коагуляції.

Тинідазол біотрансформується, головним чином, за допомогою цитохрому СYP3A4.

Тіоконазол.

Основним метаболітом тіоконазолу є глюкоронідний кон'югат.

Тіоконазол не метаболізується у вагінальній рідині, однак, метаболізується частина препарату, яка всмоктується системно після інтравагінального застосування. Один зареєстрований метаболіт утворюється в результаті N-глюкуронізації азоту на імідазольному кільці, інший утворюється шляхом O-детієнілізації хлортієнілової групи, гідратації в спирті та глюкуронізації.

Виведення

Тинідазол.

Період напіввиведення тинідазолу становить близько 12 - 14 годин. Тинідазол виводиться печінкою та нирками. Тинідазол, в основному, виводиться в незміненому вигляді з сечею (близько 20 - 25% від введеної дози). Приблизно 12% препарату виводиться з калом.

Тіоконазол.

Після інтравагінального застосування тіоконазолу лікарський засіб виводиться з плазми, як правило, через 72 години.

Після перорального застосування тіоконазолу 25 - 27% дози виводиться з сечею у вигляді метаболітів, а 59% дози виводиться з калом (в основному, в незміненому вигляді).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування кандидозного вульвовагініту, викликаного збудниками родини *Candida albicans*, бактеріального вагінозу, викликаного збудниками родини *Gardnerella vaginalis* та анаеробними бактеріями, трихомонадного вагініту, викликаного *Trichomonas vaginalis*, а також вагініту, викликаного змішаною інфекцією.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до активних інгредієнтів або їх похідних.
- Вживання алкогольних напоїв під час лікування або впродовж 3 днів після лікування.
- Прийом дисульфіраму під час лікування або протягом 2 тижнів після лікування.
- Порфірія.
- Епілепсія.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Перший триместр вагітності.
- Період годування груддю.
- Органічні захворювання нервової системи.
- Порушення гемопоезу, у тому числі в анамнезі.

Особливості застосування.

Тільки для інтравагінального застосування. Не ковтати та не вводити в інші місця.

Як і інші препарати з аналогічною структурою, тинідазол не слід використовувати для пацієнтів з порушенням гемопоезу, у тому числі в анамнезі. Може розвиватися транзиторна лейкопенія та нейтропенія.

Пацієнтам слід утриматися від прийому алкоголю під час лікування і протягом принаймні 3 днів після закінчення курсу лікування через підвищений ризик виникнення дисульфірам - подібних реакцій.

Не слід застосовувати незайманим дівчатам.

Супозиторії не слід застосовувати з протизаплідними засобами – діафрагмою та презервативами, оскільки основа супозиторія може небажаним чином взаємодіяти з гумою. Інші засоби для інтравагінального застосування (наприклад, тампони, спринцювання або сперміциди) не слід застосовувати одночасно з лікуванням.

При лікуванні пацієнок з трихомонадний вагінітом необхідне одночасне лікування статевого партнера.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Внаслідок абсорбції тинідазолу спостерігаються нижченаведені взаємодії з іншими препаратами:

Аценокумарол, анізидіон, дикумарол, феніндіон, фенпрокумон, варфарин: підвищення ризику виникнення кровотечі.

Холестирамін: зниження ефективності тинідазолу.

Циметидин: підвищення концентрації тинідазолу в плазмі крові.

Циклоспорин: підвищення рівня циклоспорину.

Дисульфірам: побічні ефекти з боку центральної нервової системи (наприклад психотичні реакції).

Фторурацил: підвищення концентрації фторурацилу в крові та ознаки можливої інтоксикації (гранулоцитопенія, анемія, тромбоцитопенія, стоматит, блювання).

Фосфенітоїн: збільшення токсичності фосфенітоїну та/або зниження концентрації тинідазолу в крові.

Кетоконазол: підвищення концентрації тинідазолу в крові.

Літій: підвищення концентрації літію в крові та ознаки інтоксикації літієм (слабкість, тремтіння, полідипсія, сплутаність свідомості).

Фенобарбітал: зниження концентрації тинідазолу в крові.

Фенітоїн: підвищений ризик інтоксикації фенітоїном та/або зниження концентрації тинідазолу в крові.

Рифампіцин: зниження концентрації тинідазолу в плазмі крові.

Такролімус: підвищення рівня такролімусу.

Індуктори/інгібітори CYP3A4: зниження ефективності тинідазолу або підвищення ризику побічних реакцій (інгібітори CYP3A4, такі як циметидин та кетоконазол, можуть продовжити період напіввиведення, а також знизити кліренс тинідазолу в крові та підвищити концентрацію тинідазолу в плазмі).

Оксикодон: одночасний прийом тинідазолу та оксикодону може збільшувати концентрацію оксикодону в плазмі крові та знижувати кліренс цієї речовини.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Категорія безпеки застосування лікарського засобу під час вагітності - C.

Оскільки вплив активних інгредієнтів препарату ГІНОМАКС на плід та новонароджену дитину не відомий, жінкам, які мають застосовувати цей препарат, слід уникати вагітності за допомогою ефективних методів контрацепції.

Тинідазол проникає через плацентарний бар'єр.

Дані, отримані в дослідженнях на тваринах, щодо ефектів препарату на вагітність, ембріональний/внутрішньоутробний розвиток, пологи, постнатальний розвиток є недостатніми. Потенційний ризик для людини невідомий.

Протипоказано застосовувати препарат у першому триместрі вагітності. Можливість призначення препарату під час другого та третього триместрів повинен оцінювати лікар, враховуючи співвідношення користь/ризиків. Не слід застосовувати препарат під час вагітності за відсутності явної необхідності.

На час лікування грудне вигодовування слід припинити, оскільки тинідазол проникає в грудне молоко. Вигодовування можна відновити через 72 години після закінчення лікування.

Невідомо, чи проникає тіоконазол в грудне молоко. Грудне вигодовування слід припинити, оскільки більшість лікарських засобів проникають у грудне молоко.

Не рекомендується застосовувати ГІНОМАКС під час менструації через погіршення ефективності та труднощі при застосуванні.

У 60-денному дослідженні репродуктивної токсичності тинідазол в дозі 600 мг/кг/добу знижував рівень фертильності та сприяв розвитку гістопатологічних змін в яєчках у самців тварин. Дози в розмірі 300 і 600 мг/кг/добу викликають сперматогенні ефекти. Максимальна доза препарату, що не призводить до розвитку спостережуваних небажаних ефектів в яєчках і спермі, склала 100 мг/кг/добу. Ці ефекти характерні для препаратів класу 5-нітроїмідазолу.

У самців тварин при пероральному застосуванні тіоконозолу в дозі до 150 мг/кг/добу вплив на фертильність не спостерігався. Однак, існують дані, що свідчать про преімплантаційні втрати у щурів-самок при пероральному застосуванні препарату в дозі вище 35 мг/кг/добу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Невідомо, чи впливає ГІНОМАКС на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Тільки для інтравагінального застосування. ГІНОМАКС слід вводити глибоко у піхву у положенні лежачи.

Вводити на ніч перед сном по 1 супозиторію протягом 7 днів. Альтернативна схема: застосовувати по 1 супозиторію двічі на добу протягом 3 днів.

Не ковтати та не вводити в інші місця.

Діти.

Дітям не застосовувати.

Передозування.

Системні побічні ефекти можуть спостерігатися при застосуванні великої кількості препарату, але під час інтравагінального застосування системні побічні ефекти не очікуються.

У разі передозування слід розпочати симптоматичну та підтримувальну терапію. Побічні/небажані ефекти при передозуванні не відомі.

Побічні реакції.

Частота нижченаведених небажаних явищ визначена у відповідності за такою класифікацією: дуже часті (> 1/10); часті (> 1/100-<1/10); нечасті (> 1/1000-<1/100), поодинокі (> 1/10000 <1/1000); рідкісні (<1/10000), невідомо (неможливо оцінити на основі наявних даних).

При вагінальному застосуванні препарату ГІНОМАКС небажані ефекти не зареєстровані. Деякі небажані ефекти, що виникають в результаті системного застосування тинідазолу, вказані нижче. Оскільки концентрації тинідазолу в крові набагато менші при інтравагінальному застосуванні, очікується, що ефекти будуть меншими.

З боку крові та лімфатичної системи:

Невідомо: лейкопенія (тимчасове явище), нейтропенія.

З боку імунної системи:

Невідомо: алергічні реакції.

З боку нервової системи:

Часті: слабкість, підвищена стомлюваність, погане самопочуття, головний біль, запаморочення.

Невідомо: атаксія, кома, сплутаність свідомості, депресія, загальмованість, безсоння, порушення сну, вертиго, периферична нейропатія, конвульсії, судоми, перезбудження, дезорієнтація.

З боку травної системи:

Часті: металевий/гіркий присмак у роті, нудота, анорексія, втрата апетиту, метеоризм, диспепсія, спазми в животі, неприємне відчуття в епігастральній ділянці, блювання, запор.

Невідомо: біль у шлунку, діарея, обкладений язик, стоматит, зміна забарвлення язика, сухість порожнини рота, псевдомембранний коліт.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

Невідомо: свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, шкірний висип.

З боку нирок та сечовидільної системи:

Часті: темний колір сечі.

Загальні порушення та реакції у місці введення:

Невідомо: печіння під час сечовипускання та у місці введення, локальний набряк і подразнення, свербіж, вагінальні виділення, диспареунія, вагінальний біль.

Термін придатності.

24 місяці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі нижче 25°C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 супозиторіїв вагінальних у стріпах в картонній упаковці з маркуванням українською мовою.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Екселтіс Ілач Санаї ве Тіджарет Анонім Шіркети

Exeltis Ilac Sanayii Ve Ticaret Anonim Sirketi

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Провінція Текірдаг, район Черкезкой, Черкезкой Органайз Санаї Бельгесе, Газіосманпаша
Мах., бульвар Фаті, № 19/2, Туреччина/
Tekirdag province, Cerkezkoy district, Cerkezkoy Organize Sanayi Bolgesi, Gaziosmanpasa
Mah., Fatih Bulvari, № 19/2, Turkey.