

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ГІНЕКИТ® (GYNEKIT®)

Склад:

діюча речовина: azithromycin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить азитроміцину дигідрату еквівалентно азитроміцину 1000 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, повідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), гіпромелоза, тальк, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 6000, барвник понсо 4R (Е 124);

діюча речовина: secnidazole;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить секнідазолу 1000 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, магнію стеарат, тальк, натрію крохмальгліколят (тип А), гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (Е 171);

діюча речовина: fluconazol;

1 таблетка містить флуконазолу 150 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, повідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію кроскармелоза.

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки азитроміцину: таблетки темно-рожевого кольору, довгасті форми, двоопуклі, з рискою, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки секнідазолу: таблетки білого кольору, довгасті форми, двоопуклі, з рискою, вкриті плівковою оболонкою. На поверхні таблеток можлива наявність крапель;

таблетки флуконазолу: таблетки білого кольору, круглі форми, з плоскою поверхнею, з рискою.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні та антисептичні препарати, що застосовуються в гінекології. Код АТХG01A.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Гінекіт – набір, який складається з 3 лікарських засобів: азитроміцин – протимікробний засіб для системного застосування, макролід; секнідазол – протипротозойний препарат групи нітроїмідазолів з антибактеріальною дією; флуконазол – протигрибковий засіб для системного застосування, похідне триазолу.

Азитроміцин – антибіотик широкого спектра дії. Чинить бактерицидну дію на *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, бактеріостатичну дію щодо стафілококів і більшості аеробних грамнегативних бактерій.

Активний відносно таких мікроорганізмів:

аеробних грампозитивних бактерій – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* (у тому числі *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* / група А), *Corynebacterium diphtheriae*;

аеробних грамнегативних бактерій – *Haemophilus (influenzae, parainfluenzae, ducreui)*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Aeromonas*, *Bordetella (pertussis, parapertussis, burgdorferi)*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter spp.*, *Legionella pneumophila*, *Pasteurella multocida*;

анаеробних бактерій – *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*;

активний також щодо *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, *Listeria spp.*, *Mycobacterium avium*, *Complex*, *Ureaplasma urelyticum*.

Існує повна перехресна резистентність між еритроміцином, азитроміцином, іншими макролідами і лінкозамідами для *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептокока групи А, *Enterococcus faecalis* і *Staphylococcus aureus*, включно з метицилінрезистентним *S. aureus* (MRSA).

Азитроміцин менш активний порівняно з еритроміцином і кларитроміцином відносно ентерококів, чутливих до еритроміцину.

Секнідазол – характеризується бактерицидним (проти грампозитивних та грамнегативних анаеробних бактерій) та амебіцидним (внутрішньо- та зовнішньокишковим) ефектом. Секнідазол особливо активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*. Проникаючи всередину клітини мікроорганізму, секнідазол активується в результаті відновлення 5-нітрогрупи, за рахунок чого взаємодіє з клітинною ДНК. Відбувається порушення її спіралеподібної структури та руйнування ниток, інгібування нуклеотидного синтезу та загибель клітини.

Флуконазол є похідним триазолу з фунгістатичним ефектом, який специфічно інгібує синтез ергостеролу у клітинах грибів, пригнічуючи ферменти системи цитохрому Р450. Це призводить, як вважають, до виникнення дефектів у клітинній мембрані. Діапазон його застосування охоплює ряд патогенів, включаючи *Candida albicans*, *Cryptococcus spp.* та дерматофіти. *Candida krusei*, *Candida glabrata* резистентні до флуконазолу. Флуконазол не ефективний щодо лікування інфекцій, спричинених видами *Aspergillus*

Фармакокінетика.

Азитроміцин.

Швидко абсорбується з травного тракту. Застосування разом з їжею знижує абсорбцію азитроміцину. Біодоступність становить приблизно 37 %. Максимальні концентрації у плазмі досягаються протягом 2-3 годин після прийому препарату.

Швидко розподіляється в тканинах та рідинах організму. Добре проникає в дихальні шляхи, органи й тканини уrogenітального тракту, в шкіру та м'які тканини. Накопичується внутрішньоклітинно, за рахунок чого концентрації препарату в тканинах майже в 50 разів перевищують концентрацію в плазмі крові.

Азитроміцин у великій кількості накопичується у фагоцитах і фібробластах. Фагоцити транспортують препарат до місця запалення. Азитроміцин зберігається в бактерицидних концентраціях у місці запалення протягом 5-7 днів після прийому останньої дози.

Зв'язування з білками плазми крові змінюється залежно від концентрації – приблизно 50 % при 0,02- 0,05 мкг/мл; приблизно 7 % при 1 мкг/мл. Середній об'єм розподілу при досягненні стабільної концентрації становить 31,1 л/кг.

Приблизно 35 % азитроміцину метаболізується в печінці шляхом диметилування.

Понад 59 % виводиться з жовчю та приблизно 4,5 % – із сечею в незміненому вигляді.

Період напіввиведення із сироватки крові становить – 11-14 годин при вимірюванні в інтервалі від 8 до 24 годин після застосування одноразової дози; однак після застосування декількох доз період напіввиведення приблизно дорівнює періоду напіввиведення з тканин. Період напіввиведення з тканин – 2-4 дні.

Секнідазол.

Після застосування внутрішньо секнідазол швидко та повністю абсорбується з травного тракту.

Біодоступність становить приблизно 80 %. Секнідазол проходить через гематоенцефалічний бар'єр, проникає в грудне молоко. Період напіввиведення секнідазолу становить приблизно 25 годин, що дозволяє спростити схему прийому препарату, зробивши її більш зручною для пацієнтів.

Флуконазол.

Після перорального застосування флуконазол добре всмоктується. Абсолютна біодоступність становить приблизно 90 %. Прийом їжі не впливає на всмоктування флуконазолу. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 0,5-1,5 години. Рівноважна концентрація (на рівні 90 %) досягається через 4-5 днів при прийомі один раз на добу.

Період напіввиведення становить приблизно 30 годин. Концентрація флуконазолу в плазмі пропорційна дозі. Об'єм розподілу наближається до загального вмісту води в організмі. Зв'язування з білками плазми є відносно низьким (11-12 %).

Флуконазол добре проникає в усі рідини організму. Рівні препарату в слині та мокротинні такі ж самі, як і концентрація його в плазмі крові. Високі концентрації флуконазолу в шкірі, вищі за сироваткові показники, досягаються в роговому шарі, шарі епідерміс-дерма і в потових залозах. Флуконазол накопичується в роговому шарі шкіри.

Флуконазол виводиться, головним чином, нирками. Приблизно 80 % введеної дози виводиться із сечею у незміненому вигляді. Кліренс флуконазолу пропорційний кліренсу креатиніну.

Циркулюючі метаболіти не встановлені. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 30 годин. Подовжений період напіввиведення з плазми є основою малодозової терапії вагінальних кандидозів.

Фармакокінетичні параметри флуконазолу в осіб літнього віку.

В осіб віком понад 65 років фармакокінетичні параметри дещо вищі, ніж зареєстровані у молодих.

Відмінність накопичення флуконазолу в пацієнтів літнього віку пов'язана зі зниженими показниками ниркової функції у хворих цієї вікової категорії.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування захворювань, спричинених чутливою до препарату змішаною мікрофлорою, що передаються статевим шляхом (гострий неспецифічний уретрит, цервіцит, кольпіт, вагініт).

Протипоказання.

Підвищена індивідуальна чутливість до азитроміцину, секнідазолу, флуконазолу та інших похідних нітроїмідазолу, азолу, еритроміцину, макролідних або кетолідних антибіотиків, а також до будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Одночасне застосування флуконазолу з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP2A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину). Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг на добу та вище (згідно з результатами досліджень взаємодії багаторазового застосування).

Одночасне застосування азитроміцину з похідними ріжків через теоретичну можливість виникнення ерготизму.

Патологічні зміни з боку формули крові (виражена лейкопенія), у тому числі в анамнезі. Гострі порушення мозкового кровообігу, паркінсонізм, депресія, тяжкі порушення функції печінки, лямбліоз, органічні захворювання ЦНС.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Азитроміцин

Слід з обережністю призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими препаратами, які можуть подовжувати інтервал-QT.

Антациди: при вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшилися на 30 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за 1 годину до або через 2 години після прийому антациду.

Карбамазепін: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин не виявив значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або на його активні метаболіти.

Циклоспорин: деякі зі споріднених макролідних антибіотиків впливають на метаболізм циклоспорину. Оскільки не було проведено фармакокінетичних і клінічних досліджень можливої взаємодії при одночасному прийомі азитроміцину і циклоспорину, слід ретельно зважити терапевтичну ситуацію до призначення одночасного прийому цих ліків. Якщо комбіноване лікування вважається виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

Кумаринові антикоагулянти: повідомлялося про підвищену тенденцію до кровотеч у зв'язку з одночасним застосуванням азитроміцину та варфарину або кумарин-подібних пероральних антикоагулянтів. Необхідно приділяти увагу частоті моніторингу протромбінового часу.

Дигоксин: повідомлялося, що у деяких пацієнтів певні макролідні антибіотики впливають на метаболізм дигоксину в кишечнику. Відповідно у разі одночасного застосування азитроміцину і дигоксину треба пам'ятати про можливість підвищення концентрацій дигоксину і проводити моніторинг рівнів дигоксину.

Метилпреднізолон: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин не виявив значного впливу на фармакокінетику метилпреднізолону.

Терфенадин: у фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. Як і у випадку з іншими макролідними антибіотиками, азитроміцин необхідно з обережністю призначати в комбінації з терфенадином.

Теофілін: азитроміцин не впливає на фармакокінетику теофіліну при одночасному прийомі азитроміцину і теофіліну здоровими добровольцями. Комбіноване застосування теофіліну та інших макролідних антибіотиків іноді призводило до підвищених рівнів теофіліну в сироватці крові.

Зидовудин: 1000 мг одноразові дози та 1200 мг або 600 мг багаторазові дози азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику та виділення з сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрації фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту в мононуклеарах у периферичному кровообігу. Клінічна значущість цих даних нез'ясовна, але може бути корисною для пацієнтів.

Диданозин: при одночасному застосуванні добових доз у 1200 мг азитроміцину з диданозином не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

Рифабутин: одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на плазмові концентрації цих препаратів. Нейтропенія спостерігалася у пацієнтів, які приймали одночасно азитроміцин і рифабутин. Хоча нейтропенія була пов'язана із застосуванням рифабутину, причинний зв'язок з одночасним прийомом з азитроміцином не був встановлений.

Нелфінавір: застосування нелфінавіру спричиняє збільшення концентрацій азитроміцину у сироватці крові. Хоча корекція дози азитроміцину при його одночасному застосуванні з нелфінавіром не рекомендується, є виправданим ретельний моніторинг відомих побічних ефектів азитроміцину.

Похідні ріжків: з огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму, одночасне застосування азитроміцину з похідними ріжків не рекомендується.

Відомо, що макролідні антибіотики вступають у реакцію з астемізолом, триазоломом, мідазоломом і альфентанілом. Оскільки даних про взаємодію між азитроміцином і зазначеними вище засобами немає, рекомендується здійснювати ретельний моніторинг пацієнтів, якщо ці препарати застосовуються одночасно.

Про вплив азитроміцину на рівні циметидину в крові не повідомлялося.

На відміну від більшості макролідних антибіотиків азитроміцин не чинить впливу на цитохром P450, і на цей час не надходило даних про взаємодію між азитроміцином і зазначеними вище препаратами.

Секнідазол

Антикоагулянти: секнідазол при одночасному застосуванні посилює дію непрямих антикоагулянтів (похідних кумарину та індандіону), підвищується ризик виникнення кровотеч.

Дисульфірам: сумісний прийом з секнідазолом може спричинити параноїдальні реакції та психози.

Алкоголь: поєднання з алкоголем спричиняє симптоми дисульфірамоподібної реакції (спазми у животі, нудота, блювання, головний біль, приплив крові до обличчя), можливі деліріозні напади та запаморочення.

Препарати літію: при одночасному застосуванні з секнідазолом підвищується концентрація літію в плазмі крові.

Недеполяризуючі міорелаксанти (векуронію бромід): не рекомендується поєднувати з секнідазолом.

Амоксицилін: при одночасному застосуванні з секнідазолом підвищується активність щодо *Helicobacter pylori* (амоксицилін пригнічує розвиток резистентності).

Флуконазол

Протипоказано сумісне застосування флуконазолу з нижчезазначеними лікарськими засобами.

Цизаприд: повідомлялося про розвиток побічних реакцій з боку серця, у тому числі про пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» у пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол та цизаприд. Контрольоване дослідження продемонструвало, що одночасне застосування 200 мг флуконазолу 1 раз на добу та 20 мг цизаприду 4 рази на добу призводило до значного підвищення рівня цизаприду у плазмі крові та до подовження інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу та цизаприду протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Терфенадин: через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTc, у пацієнтів, які застосовують азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. У ході досліджень при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QT. Інше дослідження при застосуванні флуконазолу у дозах 400 мг та 800 мг на добу продемонструвало, що застосування флуконазолу у дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину у плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу у дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу одночасно з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

Астемізол: сумісне застосування флуконазолу та астемізолу може знизити кліренс астемізолу. Спричинене цим підвищення концентрації астемізолу у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках – до пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та астемізолу протипоказане.

Пімозид та хінідин: сумісне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину може призводити до пригнічення метаболізму пімозиду або хінідину, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили. Підвищення концентрації пімозиду або хінідину у плазмі крові може спричинити подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призводити до розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину протипоказане.

Еритроміцин: одночасне застосування еритроміцину та флуконазолу потенційно може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Застосування комбінації цих лікарських засобів протипоказане.

Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Галофантрин: флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину у плазмі крові за рахунок пригнічення CYP3A4. Одночасне застосування цих лікарських засобів може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Слід уникати застосування комбінації цих лікарських засобів.

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності та коригування дози.

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

Дослідження взаємодії продемонстрували, що одночасне вживання їжі, циметидин, антациди або подальше опромінення усього тіла для пересадки кісткового мозку не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні.

Рифампіцин: одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину призводило до зниження площі під кривою «концентрація-час» (AUC) на 25 % та скорочувало період напіввиведення флуконазолу на 20 %. Тому для пацієнтів, які застосовують рифампіцин, слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.

Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту 2C9 цитохрому P450 (CYP) та помірним інгібітором CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором CYP2C19. Окрім спостережуваних/ документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні із флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів слід з обережністю; при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Пригнічувальна дія флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4-5 діб після його застосування у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення.

Альфентаніл: під час одночасного застосування альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг здоровим добровольцям спостерігалось двократне збільшення AUC₁₀, можливо через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

Амітриптилін, нортриптилін: флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. Рекомендується вимірювати концентрації 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії та через 1 тиждень. У разі необхідності слід відкоригувати дозу амітриптиліну/нортриптиліну.

Амфотерицин В: як свідчать дані досліджень, одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину призводило до таких результатів: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох препаратів при системній інфекції *A. fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у ході досліджень, невідоме.

Антикоагулянти: як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомлялося про випадки розвитку кровотеч (гематом, носової кровотечі, шлунково-кишкових кровотеч, гематурії та мелени) у поєднанні із подовженням протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось підвищення протромбінового часу у 2 рази, ймовірно внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти. Може бути необхідною корекція дози варфарину.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, триаололам: призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200 мг та мідазоламу у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 3,7 та 2,2 рази

відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення AUC та періоду напіввиведення у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу.

Якщо пацієнту, який отримував лікування флуконазолом, слід одночасно призначити терапію бензодіазепінами, дозу останніх слід зменшити та встановити належний нагляд за станом пацієнта.

Карбамазепін: флуконазол пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричиняє підвищення рівня карбамазепіну у сироватці крові на 30 %. Існує ризик розвитку проявів токсичності з боку карбамазепіну. Може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та дії препарату.

Блокатори кальцієвих каналів: деякі антагоністи кальцію (ніфедипін, ісрадипін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP3A4. Флуконазол може підвищувати системну експозицію блокаторів кальцієвих каналів. Рекомендований ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій.

Целекоксиб: при одночасному застосуванні флуконазолу (200 мг на добу) та целекоксибу (200 мг) C_{max} та AUC целекоксибу підвищувалися на 68 % та 134 % відповідно. При одночасному застосуванні целекоксибу та флуконазолу може бути необхідним зменшення дози целекоксибу вдвічі.

Циклофосфамід: одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубину та креатиніну в сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, зважаючи на ризик підвищення концентрації білірубину та креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл: повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої взаємодії фентанілу та флуконазолу. До того ж, у дослідженні за участю 12 здорових добровольців було продемонстровано, що флуконазол значно уповільнював елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призвести до пригнічення дихання, тому слід ретельно контролювати стан пацієнта. Може бути необхідною корекція дози фентанілу.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази: сумісне застосування флуконазолу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP3A4 (аторвастатин та симвастатин), або інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP2C9 (флувастатин), підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. У разі необхідності одночасного застосування цих препаратів слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і проводити моніторинг рівня креатинкінази. У випадку значного підвищення рівня креатинкінази, а також при діагностуванні або підозрі на міопатію/рабдоміоліз застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити.

Імуносупресори (наприклад циклоспорин, еверолімус, сиролімус і такролімус).

Циклоспорин: флуконазол значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалось збільшення AUC циклоспорину у 1,8 раза. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

Еверолімус: хоча досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили, флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

Сиролімус: флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу у плазмі крові, ймовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP3A4 та Р-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів препарату.

Такролімус: флуконазол може підвищувати концентрації такролімусу в сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалось значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімусу асоціюються із нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімусу.

Лозартан: флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74), що обумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

Метадон: флуконазол може підвищувати концентрацію метадону у сироватці крові. При одночасному застосуванні метадону та флуконазолу може бути необхідним коригування дози метадону.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): при одночасному застосуванні з флуконазолом C_{max} та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно із відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном 400 мг) C_{max} та AUC фармакологічно активного ізомеру S-(+)-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно, порівняно із відповідними показниками при застосуванні

тільки рацемічного ібупрофену.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може знадобитися коригування дози НПЗП.

Фенітоїн: флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC₂₄ фенітоїну на 75 % та C_{min} на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

Преднізон: повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування преднізону розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення застосування флуконазолу, ймовірно, спричинило посилення активності CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого часу одночасно застосовують флуконазол та преднізон, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

Рифабутин: флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80 %. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвитку увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину.

Саквінавір: флуконазол підвищує AUC та максимальна концентрація (C_{max}) саквінавіру приблизно на 50 % та 55 % відповідно через пригнічення метаболізму саквінавіру у печінці ферментом CYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ ритонавіром не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини: при одночасному застосуванні флуконазол пролонгує період напіввиведення пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) при їх застосуванні здоровим добровольцям. Рекомендується проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні із флуконазолом.

Теофілін: у плацебо-контрольованому дослідженні взаємодії препаратів застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призводило до зниження середнього кліренсу теофіліну в плазмі крові на 18 %. За пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, слід встановити нагляд щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. Терапію слід змінити при появі ознак токсичності.

Алкалоїди барвінку: хоча відповідних досліджень не проводили, флуконазол, ймовірно через інгібування CYP3A4, може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад вінкрестину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

Вітамін А: повідомлялося, що у пацієнтів, які одночасно застосовували трансретіноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку ЦНС у формі псевдотумору головного мозку, що зник після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але слід пам'ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

Вориконазол (інгібітор CYP2C9 та CYP3A4): одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 дня) та флуконазолу перорально (400 мг в перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі призводило до підвищення C_{max} та AUC_t вориконазолу у середньому до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) та 79 % (90 % ДІ: 40 %, 128 %) відповідно. Не відомо, чи призводить зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу або флуконазолу до усунення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу слід проводити спостереження щодо розвитку побічних ефектів, асоційованих із вориконазолом.

Зидовудин: флуконазол підвищує C_{max} та AUC зидовудину на 84 % та 74 % відповідно, що зумовлено зниженням кліренсу зидовудину приблизно на 45 % при його пероральному застосуванні. Період напіввиведення зидовудину був також подовжений приблизно на 128 % після застосування комбінації флуконазолу та зидовудину. За пацієнтами, які застосовують таку комбінацію лікарських засобів, слід спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин: у ході досліджень оцінювали вплив азитроміцину та флуконазолу на фармакокінетику один одного при їх одночасному пероральному разовому застосуванні у дозах 1200 мг та 800 мг відповідно. Жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви: при багаторазовому застосуванні флуконазолу у дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було виявлено, тоді як при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу спостерігалось збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептиву.

Особливості застосування.

Перед початком лікування препаратом Гінекит® необхідно зробити посів і визначити чутливість мікрофлори до препаратів, що входять до його складу.

Хворі з інфекційними уретритами та цервіцитами перед початком лікування препаратом Гінекит® повинні пройти відповідні серологічні тести щодо сифілісу.

Азитроміцин.

Оскільки азитроміцин елімінується переважно через печінку, пацієнтам з важкими захворюваннями печінки застосовувати препарат слід з обережністю.

При наявності у пацієнтів ознак порушення функції печінки слід припинити застосування препарату.

Як і у випадку застосування інших антибіотиків, слід проводити контроль щодо можливого прояву ознак суперінфекції, яка викликана нечутливими мікроорганізмами, включаючи гриби.

Імовірність розвитку діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile* слід брати до уваги щодо усіх пацієнтів з діареєю, що виникла після застосування антибіотиків. Необхідно уважно аналізувати анамнез, оскільки повідомлялося, що пов'язана з *Clostridium difficile* діарея може розвинутиися через 2 місяці після прийому антибактеріальних препаратів.

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (GRF < 10 мл/хв) спостерігали 33 % збільшення системної експозиції з азитроміцином.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, які асоціювались із ризиком розвитку серцевої аритмії та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», спостерігались при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів з підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам: із вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT; які проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, що, як відомо, подовжують інтервал QT, наприклад антиаритмічні препарати класу IA і III, цизаприд і терфенадин; з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії; з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Секнідазол.

Секнідазол не слід призначати хворим з дискразією крові в анамнезі. При лікуванні препаратом може проявлятися оборотна нейтропенія. Кількість лейкоцитів відновлюється після припинення лікування. Під час застосування препарату слід уникати вживання алкоголю.

Флуконазол.

У поодиноких випадках застосування флуконазолу може супроводжуватися токсичними ураженнями печінки, у тому числі з летальним наслідком (в основному вони спостерігаються у хворих із важкими супутніми захворюваннями).

Гепатотоксична дія флуконазолу, як правило, оборотна, ознаки її зникають після припинення терапії.

Необхідно спостерігати за хворими, в яких під час лікування флуконазолом порушуються показники функції печінки, з метою виявлення ознак більш тяжкого ураження печінки. При появі клінічних ознак ураження печінки, які можуть бути пов'язані з флуконазолом, препарат необхідно відмінити.

Під час лікування флуконазолом у хворих дуже рідко можуть зустрічатися екзофоліативні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Хворі на СНІД більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні великої кількості препаратів. Якщо у хворого з поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипи, які можна пов'язати з флуконазолом, препарат слід відмінити.

У поодиноких випадках, як і для інших азолів, можливе виникнення анафілактичних реакцій.

Галофантрин. Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і пролонгує інтервал QTc при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасне застосування галофантрину та флуконазолу не рекомендується.

Флуконазол слід призначати з обережністю пацієнтам з потенційною схильністю до аритмії. Пацієнтам із захворюванням печінки, серця та нирок необхідно проконсультуватися з лікарем перед початком лікування флуконазолом.

Цитохром P450. Флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C9 та помірним інгібітором ферменту CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором ферменту CYP2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують флуконазол та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються за участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

Терфенадин. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу у дозі менше 400 мг на добу.

Позитивна динаміка симптомів зазвичай розпочинається через 24 години. Однак повне їх зникнення може відбутися за кілька днів. Якщо протягом кількох днів у пацієнта не відбулося покращення, слід звернутися до лікаря.

Пацієнтам із порушенням функцій нирок препарат слід застосовувати з обережністю.

До складу допоміжних речовин таблеток азитроміцину входить барвник понсо 4R, який може спричинити гіперчутливість та тяжкі алергічні реакції.

Пацієнтам з потенційною схильністю до аритмії флуконазол слід призначати з обережністю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності протипоказано застосування препарату.

Годування груддю під час лікування препаратом слід припинити.

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

У чутливих хворих при застосуванні препарату можуть виникнути сонливість, порушення координації рухів. Тому у період лікування препаратом слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки з набору приймають за такою схемою: ранок - таблетка С (секнідазол 1 г), полудень - таблетка С (секнідазол 1 г), день - таблетка Ф (флуконазол 150 мг), вечір - таблетка А (азитроміцин 1 г).

Таблетки секнідазолу приймають двічі на день під час їди з метою запобігання подразнюючій дії на слизову оболонку травного тракту.

Таблетки азитроміцину приймають одноразово за 1 годину до або через 2 години після їди.

Таблетки флуконазолу приймають незалежно від прийому їжі.

За необхідності залежно від перебігу захворювання можна призначити повторний курс, але не раніше ніж через 7 днів після завершення першого курсу лікування.

Кількість курсів лікування визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта (наприклад, по одному набору на 1, 2, 7, 14, 21 дні або по одному набору на 1, 3, 5, 7, 14 дні).

Діти.

Препарат протипоказаний дітям віком до 18 років.

Передозування.

Азитроміцин.

Симптоми: біль у животі, нудота, блювання, діарея, іноді анорексія, запор. Можливий розвиток холестатичного гепатиту з підвищенням активності печінкових трансаміназ, жовтушністю склер та видимих слизових оболонок. З боку центральної нервової системи можливі нездужання, слабкість, головний біль, запаморочення, порушення слуху.

Лікування: промивання шлунка, застосування активованого вугілля та відповідне симптоматичне лікування для підтримання функцій життєво важливих органів і систем.

Секнідазол.

Симптоми: можливе посилення побічних ефектів.

Лікування: специфічного антидоту не існує. За необхідності проводять симптоматичну терапію.

Флуконазол.

Симптоми: галюцинації, нудота, блювання, діарея.

Лікування: промивання шлунка. Флуконазол виводиться, в основному, із сечею, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу в плазмі крові приблизно на 50 %. Терапія симптоматична.

Побічні реакції.

Азитроміцин.

З боку системи крові: тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, можлива транзиторна слабо виражена нейтропенія.

Психічні розлади: агресивність, гіперактивність, тривога та нервозність.

З боку нервової системи: запаморочення/вертиго, сонливість, синкопе, головний біль, судоми (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), зміна смаку та відчуття запахів, парестезія, астенія, безсоння, гіпестезія, психомоторна активність, міастенія гравіс.

З боку органів слуху: погіршення слуху, настання глухоти та/або дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: повідомлялося про сильне серцебиття, аритмію (включаючи шлуночкову тахікардію) (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками). Можливе подовження інтервалу QT і тріпотіння/мерехтіння шлуночків, аритмія типу «пірует», артеріальна гіпотензія.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття в животі (біль/спазми), рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, анорексія, гастрит, запор, зміна кольору язика, можливі псевдомембранозний коліт, панкреатит.

З боку печінки: гепатит та холестатична жовтяниця, включаючи патологічні показники функціональної проби печінки; можливі випадки некротичного гепатиту і дисфункції печінки, що можуть призводити до летального наслідку; печінкова недостатність, фульмінантний гепатит.

З боку шкіри: алергічні реакції, включаючи свербіж, висипання, ангіоневротичний набряк, кропив'янку; тяжкі шкірні реакції, поліморфну еритему, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз; світлочутливість.

З боку кістково-м'язової системи: артралгія.

З боку сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність.

Інфекції та інвазії: оральний та вагінальний кандидоз, вагінальні інфекції, кандидоз.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, біль у грудях, слабкість, астенія, набряк.

З боку репродуктивної системи: вагініт.

З боку органів зору: порушення зору.

Системні порушення: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, анафілактичні реакції.

Лабораторні дослідження: зниження кількості лімфоцитів, збільшення кількості еозинофілів і зниження кількості бікарбонатів у крові, підвищення вмісту білірубіну, сечовини, креатиніну у плазмі крові, збільшення активності АСТ, АЛТ, зміни вмісту калію в крові. Наведені зміни мали оборотний характер.

Секнідазол.

З боку травного тракту: порушення травлення, нудота, біль у ділянці шлунка, блювання, біль у животі, глосит, стоматит.

З боку органів чуття: металевий присмак у роті.

З боку шкіри: кропив'янка, свербіж, шкірні висипання.

З боку системи крові: лейкопенія.

З боку нервової системи: запаморочення, порушення координації рухів, атаксія, парестезії, полінейропатії, головний біль.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості.

Флуконазол.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілаксія.

Метаболічні порушення: зниження апетиту, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

З боку нервової системи: головний біль, безсоння, сонливість, судоми, запаморочення, парестезії, тремор.

З боку органів слуху: вертиго.

З боку серцево-судинної системи: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT.

З боку травного тракту: біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубину, печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження.

З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, медикаментозний дерматит, кропив'янка, підвищене потовиділення, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфоліативний дерматит, набряк обличчя, ангіоневротичний набряк, алопеція.

З боку кістково-м'язової системи: міалгія.

Загальні розлади: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

Комбі-упаковка № 1:

– по 1 таблетці азитроміцину, 2 таблетки секнідазолу, 1 таблетці флуконазолу у блістері; по 1 блістеру у картонній пачці;

Комбі-упаковка № 5:

– по 1 таблетці азитроміцину, 2 таблетки секнідазолу, 1 таблетці флуконазолу у блістері; по 1 блістеру в картонній пачці; по 5 пачок у пачці.

Комбі-упаковка № 1:

– по 1 таблетці азитроміцину, 2 таблетки секнідазолу, 1 таблетці флуконазолу у стрипі; по 1 стрипу у картонній пачці;

Комбі-упаковка № 5:

– по 1 таблетці азитроміцину, 2 таблетки секнідазолу, 1 таблетці флуконазолу у стрипі; по 1 стрипу в картонній пачці; по 5 пачок у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Оптімус Дженерікс Лімітед/Optimus Generics Limited.

Місцезнаходження виробника.

Плот № Ес-8, Ес-9, Ес-13 та Ес-14, Ей Пі Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал Парк, Полепаллі (ВІ), Єдчерла (ЕМ), Махабубнагар, ІН - 509 301, Індія/

Plot No S-8, S-9, S-13 & S-14, APIIC, Pharma Sez, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, In-509 301, India.

Заявник

Органосин Лайф Саенсиз Пвт., Лтд./Organosyn Life Sciences Pvt. Ltd.

Місцезнаходження заявника

C-88, Kirti Nagar, New Delhi-110 015, India/Ci-88, Кірти Нагар, Нью Делі-110 015, Індія.