

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГАЙНЕКС® ФОРТЕ

(GYNEX® FORTE)

Склад:

діючі речовини: метронідазол (metronidazole), міконазолу нітрат (miconazole);

1 супозиторій містить метронідазолу 750 мг, міконазолу нітрату 200 мг;

допоміжна речовина: твердий жир.

Лікарська форма. Супозиторії вагінальні.

Основні фізико-хімічні властивості: супозиторії від білого до світло-жовтого кольору, торпедоподібної форми.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні, протипротозойні, протигрибкові засоби.

Код АТХ G01A F20.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Гайнекс® Форте – комбінований протимікробний препарат, дія якого зумовлена метронідазолом та міконазолом, що входять до його складу.

Міконазолу нітрат – місцевий протигрибковий та антибактеріальний засіб широкого спектра дії групи імідазолу. Міконазол інгібує біосинтез ергостеролу і змінює ліпідний склад мембрани, спричиняючи загибель клітини гриба. Чинить фунгіцидну дію на дерматофіти (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*), дріжджові і дріжджоподібні гриби (*Candida albicans*, *Candida glabrata* та інші види *Candida*), а також на інші патогенні гриби (*Malassezia furfur*, *Aspergillus niger*, *Penicillium crustaceum*). Міконазолу нітрат чинить антибактеріальну дію, більш виражену щодо грампозитивних бактерій.

Метронідазол, похідне 5-нітроімідазолу, є антибактеріальним та антипротозойним засобом. Він ефективний щодо інфекцій, спричинених анаеробними бактеріями та

найпростішими, включаючи *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* та анаеробні стрептококи.

Міконазолу нітрат і метронідазол не мають синергічних та антагоністичних ефектів.

Частота клінічного виліковування, яку було досягнуто у відкритому багатоцентровому неконтрольованому клінічному дослідженні ефективності та безпеки застосування супозиторіїв з метронідазолом та міконазолом, при семиденному лікуванні 104 пацієнтів із клінічним/мікробіологічним діагнозом вагініту становила 96,6 % при кандидозному вульвовагініті, 98,1 % при бактеріальному вагінозі, 97,3 % при трихомонадному вагініті та 98,5 % при змішаних вагінальних інфекціях. Частота мікробіологічного виліковування становила 89,8 %, 96,2 %, 100 %, 91,7 % для кожного виду інфекції відповідно.

У рандомізованому відкритому порівняльному дослідженні ефективності, безпеки та переносимості супозиторіїв з метронідазолом та міконазолом частота клінічного та мікробіологічного виліковування становила 84 % та 76 % відповідно.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Міконазолу нітрат. Абсорбція міконазолу нітрату через стінки піхви є незначною (приблизно 1,4 % дози). Міконазолу нітрат не визначається у плазмі крові при інтравагінальному введенні.

Метронідазол

Біодоступність метронідазолу при інтравагінальному введенні становить 20 % порівняно з його біодоступністю при пероральному застосуванні. Рівноважна концентрація метронідазолу у плазмі крові становить 1,6–7,2 мкг/мл після інтравагінального застосування добової дози препарату Гайнекс® Форте.

Розподіл.

Міконазолу нітрат. Зв'язування з білками плазми крові становить 90–93 %. Його проникнення у спинномозкову рідину є низьким, але він широко розподіляється в інших тканинах. Об'єм розподілу становить 1400 л.

Метронідазол. Проникає у тканини та рідини тіла, включаючи жовч, кістки, молоко, церебральні абсцеси, спинномозкову рідину, печінку та печінкові абсцеси, слину, сім'яну рідину і вагінальний секрет, та сягає концентрацій, подібних до тих, що є у плазмі крові. Він долає плацентарний бар'єр та швидко проникає у кровотік плода. З білками плазми крові зв'язується не більше 20 %. Об'єм розподілу становить 0,25–0,85 л/кг.

Біотрансформація.

Міконазолу нітрат. Метаболізується в печінці. Визначаються два неактивні метаболіти (2,4-дихлорфеніл-1 Н-імідазол-етанол та 2,4-дихлормигдалева кислота).

Метронідазол. Метаболізується у печінці шляхом окислення, гідроксиметаболіт є активним. Основні метаболіти метронідазолу – гідроксипохідні та похідні оцтової кислоти – виділяються з сечею. Гідроксиметаболіт виявляє 30 % біологічної активності

метронідазолу.

Виведення.

Міконазолу нітрат. Період напіввиведення становить 24 години. Менше 1 % виводиться з сечею. Приблизно 50 %, переважно у незміненому вигляді, виводиться з калом.

Метронідазол. Період напіввиведення становить 6–11 годин. Приблизно 6–15 % дози метронідазолу виводиться з калом. Близько 60–80 % метронідазолу виводиться із сечею у незміненому вигляді та у вигляді метаболітів. Приблизно 20 % метронідазолу виводиться з сечею у незміненому вигляді.

Дані доклінічних досліджень.

Результати стандартних доклінічних досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності не вказують на існування специфічного ризику для людського організму.

У мікробіологічному дослідженні *in vitro* не було виявлено синергічної або антагоністичної взаємодії між діючими речовинами, що входять до складу препарату, при дії проти *Candida albicans*, *Streptococcus* (грам В за *Lancefield*), *Gardnerella vaginalis* та *Trichomonas vaginalis*.

Доклінічні дослідження комбінації 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату показали, що немає посилення або синергізму летальних або токсичних ефектів обох складових у самиць щурів.

У дослідженні подразнення слизової оболонки піхви у самиць собак породи бігль тією ж самою комбінацією препаратів було визначено, що вона не спричиняє подразнення слизової оболонки піхви і не призводить до клінічних, біохімічних та гематологічних порушень. У тому ж дослідженні місцевих і системних токсичних ефектів виявлено не було.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування кандидозних вульвовагінітів, спричинених *Candida albicans*, бактеріальних вагінозів, спричинених анаеробними бактеріями та *Gardnerella vaginalis*, трихомонадних вагінітів, спричинених *Trichomonas vaginalis*, та змішаних вагінальних інфекцій.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до будь-якої з діючих речовин препарату або до їх похідних.
- Вживання алкогольних напоїв під час лікування або протягом 3 днів після завершення лікування.
- Прийом дисульфіраму під час лікування або протягом 2 тижнів після завершення лікування.
- Перший триместр вагітності.

- Порфірія.
- Епілепсія.
- Тяжкі порушення функції печінки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пов'язані з метронідазолом (внаслідок його абсорбції).

Алкоголь: взаємодія метронідазолу з алкоголем може спричинити реакцію, аналогічну взаємодії з дисульфірамом. Не можна вживати алкоголь протягом терапії та впродовж

3 днів після завершення курсу (див. розділ «Особливості застосування»).

Аміодарон: підвищення ризику кардіотоксичності (продовження інтервалу QT, тріпотіння-мерехтіння шлуночків, зупинка серця).

Астемізол та терфенадин: метронідазол пригнічує метаболізм цих ліків та збільшує їхню концентрацію у плазмі крові.

Карбамазепін: збільшується концентрація карбамазепіну в крові.

Циметидин: збільшується рівень метронідазолу в крові та ризик виникнення неврологічних побічних ефектів.

Циклоспорин: збільшується ризик токсичності циклоспорину.

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

Літій: підвищення токсичності літію.

Фенітоїн: збільшується рівень фенітоїну в крові, знижується рівень метронідазолу в крові.

Фенобарбітал: знижується рівень метронідазолу в крові.

Фторурацил: збільшується рівень у крові та токсичність фторурацилу.

Пероральні антикоагулянти: посилюється дія антикоагулянтів, підвищується ризик кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час лікування метронідазолом спостерігався його вплив на рівень у крові ферментів печінки, глюкози (гексокіназний метод), теофіліну та прокаїнаміду.

Пов'язані із міконазолом нітратом (внаслідок особливостей його абсорбції).

Аценокумарол, анісіндіон, дикумарол, фенідіон, фенпрокумон, варфарин: підвищення ризику виникнення кровотечі.

Астемізол, цизаприд та терфенадин: міконазол пригнічує метаболізм цих ліків та збільшує їхню концентрацію у плазмі крові.

Карбамазепін: знижується метаболізм карбамазепіну.

Циклоспорин: збільшується ризик токсичності циклоспорину (дисфункція нирок, холестаза, парестезії).

Фентаніл: збільшується або пролонгується дія опіоїдів (пригнічення центральної нервової системи, депресія, пригнічення функції дихання).

Фенітоїн та фосфенітоїн: збільшується ризик токсичності фенітоїну (атаксія, гіперлексія, ністагм, тремор).

Гліметірид: збільшується гіпоглікемічна дія.

Оксибутинін: збільшується концентрація у плазмі крові або дія оксибутиніну (сухість у роті, запори, головний біль).

Оксикодон: збільшується концентрація оксикодону у плазмі крові та знижується його виведення.

Пімозид: збільшується ризик кардіотоксичності (продовження інтервалу QT, тріпотіння-мерехтіння шлуночків, зупинка серця).

Толтеродин: збільшується біодоступність толтеродину в осіб з недостатністю дії цитохрому P450 2D6.

Триметрексат: збільшення токсичності триметрексату (пригнічення кісткового мозку, порушення функції нирок і печінки та утворення виразок у шлунку та кишечнику).

Особливості застосування.

Алкоголь

Слід попередити пацієнтку про те, що не можна вживати алкоголь протягом терапії та упродовж 3 днів після завершення курсу лікування, оскільки можливе виникнення реакцій з боку центральної нервової системи, аналогічних дії дисульфіраму (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тривале застосування

Високі дози препарату та тривалий термін застосування можуть спричинити периферичну нейропатію та судоми.

Одночасне лікування статевих партнерів

Статеві партнери пацієнток, хворих на трихомонадний вагініт, також мають пройти курс лікування. Статеві партнери, у яких виявлено *Trichomonas vaginalis*, повинні одночасно з пацієнткою пройти курс лікування.

Ниркова та печінкова недостатність

При нирковій недостатності дозу метронідазолу необхідно зменшити.

При тяжкій печінковій недостатності може бути змінений кліренс метронідазолу. Метронідазол може посилювати симптоми енцефалопатії у зв'язку з його підвищеним рівнем у плазмі крові. Таким чином, метронідазол необхідно застосовувати з обережністю пацієнткам із печінковою енцефалопатією. Добову дозу для таких пацієток слід зменшити до 1/3.

Застосування пацієнткам різних вікових груп

Для пацієток літнього віку (від 65 років) такі ж рекомендації, як і для решти пацієток.

Препарат не рекомендовано застосовувати незайманим дівчатам та молодим пацієнткам, які не досягли статевої зрілості.

Одночасне застосування із пероральними антикоагулянтами

Метронідазол може підвищувати рівні бісульфану у плазмі крові, що може призвести до значного токсичного впливу бісульфану. Необхідно частіше контролювати рівні протромбіну та МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) при одночасному застосуванні пероральних антикоагулянтів під час застосування метронідазолу та протягом 8 днів після відміни.

Інші особливості застосування

Не слід ковтати супозиторії або застосовувати препарат будь-яким іншим шляхом введення.

Основа супозиторія може небажаним чином взаємодіяти з гумою або латексом, з яких виготовляються контрацептивні діафрагми та презервативи, тому їх одночасне використання з супозиторіями не рекомендується.

Інші засоби для інтравагінального застосування (наприклад, тампони, спринцювання або сперміциди) не слід застосовувати одночасно з лікуванням.

У разі виникнення важкого подразнення піхви (печіння, свербіж) необхідно припинити лікування препаратом Гайнекс® Форте (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатотоксичність у пацієнтів із синдромом Коккейна

У пацієнтів із синдромом Коккейна спостерігалися випадки швидкого розвитку гострої печінкової недостатності, в тому числі з летальним наслідком, при прийомі препаратів, що містять метронідазол, призначених для системного застосування. Пацієнтам цієї групи метронідазол не слід застосовувати за винятком випадків, коли вважається, що користь переважає ризик та лише за умови відсутності будь-якого альтернативного лікування.

Аналізи функції печінки необхідно проводити безпосередньо до початку застосування препарату, протягом його застосування та після завершення лікування препаратом до моменту повернення показників функції печінки до норми або до початкового стану. Якщо під час застосування препарату аналізи функції печінки демонструють помітно підвищені показники, то застосування препарату слід припинити.

Пацієнтам із синдромом Коккейна слід порекомендувати у випадку появи будь-яких симптомів можливого порушення функції печінки негайно повідомити про це своєму лікарю та припинити прийом метронідазолу (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Вагітність - категорія С.

Оскільки недостатньо даних щодо відсутності негативного впливу на плід та розвиток новонароджених при інтравагінальному застосуванні супозиторіїв, що містять метронідазол та міконазолу нітрат, жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності протягом застосування препарату Гайнекс® Форте.

Застосування препарату Гайнекс® Форте у I триместрі вагітності протипоказане.

У II та III триместрах вагітності препарат застосовувати лише за призначенням лікаря у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю.

На період застосування препарату слід припинити годування груддю, оскільки метронідазол проникає у грудне молоко. Годування груддю можна відновити через 1-2 доби після закінчення лікування.

Фертильність

Немає доказів шкідливого впливу на фертильність при застосуванні окремо метронідазолу або міконазолу нітрату.

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

Системне застосування метронідазолу може мати вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Порівняно з системним застосуванням, при вагінальному введенні абсорбція метронідазолу значно нижча. Існує імовірність виникнення запаморочення, атаксії, психоемоційних розладів. При наявності таких симптомів не рекомендовано керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном по 1 супозиторію на ніч протягом 7 днів.

При рецидивах захворювання або вагінітах, резистентних до іншого лікування, препарат слід застосовувати ввечері перед сном по 1 супозиторію на ніч протягом 14 днів.

Не рекомендується застосовувати Гайнекс® Форте у період менструації через зниження ефективності препарату і можливість деяких ускладнень при введенні.

Вагінальні супозиторії слід вводити в лежачому положенні, глибоко у піхву. Якщо можливо, не

слід приймати вертикальне положення протягом щонайменше півгодини після введення супозиторія. Не застосовувати подвійних доз для компенсування пропущеної дози.

Діти.

Препарат не рекомендується застосовувати дітям.

Передозування.

Препарат призначений винятково для вагінального застосування. Немає даних щодо передозування метронідазолу при вагінальному введенні. При введенні у піхву метронідазол може всмоктуватися у кількості, достатній для того, щоб спричинити системні ефекти. При застосуванні надмірної кількості супозиторіїв можуть виникати системні ефекти, пов'язані з метронідазолом, проте при інтравагінальному введенні метронідазол не спричинятиме загрозливих для життя симптомів.

Якщо випадково у травну систему потрапить велика кількість препарату, у разі необхідності слід застосувати відповідний метод промивання шлунка. Лікування треба проводити у випадках, коли у травну систему потрапило 12 г метронідазолу.

Специфічного антидоту не існує, рекомендується симптоматичне лікування. При передозуванні метронідазолу спостерігаються такі симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея, свербіж, металевий присмак у роті, атаксія, вертиго, парестезія, судоми, лейкопенія, потемніння сечі. При передозуванні міконазолу нітрату спостерігаються такі симптоми: нудота, блювання, запалення горла та ротової порожнини, анорексія, головний біль, діарея.

Метронідазол і його метаболіти добре елімінуються за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Частота перелічених нижче побічних явищ визначається таким чином:

дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна оцінити з наявних даних).

Частота виникнення системних побічних ефектів є незначною через дуже низький рівень метронідазолу у плазмі крові при вагінальному застосуванні препарату (2-12 % від рівня, що досягається при пероральному застосуванні метронідазолу). Інша діюча речовина препарату, міконазолу нітрат, може спричинити подразнення піхви (печіння, свербіж), як і всі інші протигрибкові засоби з вмістом похідних імідазолу, що вводяться інтравагінально (2-6 %). При вагінітах застосування препарату може спричинити запалення слизової піхви. Тому печіння і свербіж у піхві можуть спостерігатися від початку до третього дня терапії. Вказані симптоми значно знижуються впродовж лікування. У разі виникнення важкого подразнення або інших алергічних реакцій (висип, ангіоневротичний набряк в ділянці обличчя, губ, язика, гортані та бронхоспазм) необхідно припинити лікування.

Побічні реакції внаслідок місцевої дії діючих речовин препарату Гайнекс® Форте.

Метронідазол: реакції гіперчутливості (у тому числі висипання на шкірі), біль у черевній порожнині, головний біль, свербіж, печіння і подразнення піхви.

Міконазолу нітрат: подразнення піхви (печіння, свербіж).

Побічні реакції внаслідок системної дії діючих речовин препарату Гайнекс® Форте.

З боку крові та лімфатичної системи

Дуже рідко: агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія.

Невідомо: лейкопенія.

З боку імунної системи

Рідко: анафілактичний шок.

Невідомо: реакції гіперчутливості, алергічні реакції, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, гарячка.

З боку психіки

Дуже рідко: розлади свідомості, галюцинації.

Невідомо: депресія.

З боку нервової системи

Часто: запаморочення, головний біль.

Дуже рідко: енцефалопатія* (наприклад сплутаність свідомості, підвищення температури тіла, підвищена чутливість до світла, кривошия, галюцинації, параліч, розлади зору та руху) та підгострий мозочковий синдром* (наприклад атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор).

Невідомо: підвищена втомлюваність або слабкість, судоми, периферична нейропатія внаслідок інтенсивної та/або тривалої терапії метронідазолом, асептичний менінгіт.

З боку органів зору

Дуже рідко: тимчасові порушення зору, таке як диплопія, міопія, нечіткість зору, зниження гостроти зору, зміни у сприйнятті кольорів.

Невідомо: оптична нейропатія/неврит.

Гепатобіліарні розлади

Дуже рідко: підвищення рівнів печінкових ферментів (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), лужна фосфатаза), холестатичний або змішаний гепатит та ураження клітин печінки (гепатоцитів), іноді з жовтяницею; повідомляли про випадки печінкової недостатності, що потребувала трансплантації печінки у пацієнтів, які лікувалися метронідазолом та іншими антибіотиками.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Дуже рідко: висипання, включаючи такі, що можуть супроводжуватись пропасницею, припливи, гіперемія, свербіж.

Невідомо: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, контактний дерматит.

З боку опорно-рухового апарату і сполучної тканини

Дуже рідко: міалгія, артралгія.

З боку нирок та органів сечовипускання

Дуже рідко: потемніння сечі (за рахунок метаболізму метронідазолу).

З боку шлунково-кишкового тракту

Невідомо: анорексія, порушення смаку, запалення слизової оболонки порожнини рота, металічний присмак у роті, обкладений язик, стоматит, глосит, нудота, блювання, запор, біль в епігастральній ділянці, діарея, сухість у роті, зниження апетиту, біль у животі та спазми.

Загальні порушення та реакції у місці введення

Дуже часто: вагінальні виділення.

Часто: вагініт, вульвовагінальне подразнення, дискомфорт у ділянці малого таза.

Нечасто: відчуття спраги.

Рідко: відчуття печіння у піхві, свербіж, подразнення.

Невідомо: місцеве подразнення та гіперчутливість, припливи, підвищення температури тіла.

Вказані побічні реакції спостерігаються рідко, оскільки концентрація метронідазолу в крові при інтравагінальному введенні є невисокою.

* Можуть минати після припинення прийому препарату.

Випадки тяжкої необоротної гепатотоксичності/гострої печінкової недостатності, включаючи випадки з летальними наслідками з дуже швидким перебігом після початку системного застосування метронідазолу, повідомлялося у пацієнтів із синдромом Коккейна (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 супозиторіїв у стрипі. По 1 стрипу у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ара, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.