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;
допоміжна речовина: 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, за винятком комбінацій з кортикостероїдами. Комбінація похідних імідазолу. Код АТХ G01A F20.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Тіоконазол – синтетичний протигрибковий засіб з високою активністю *in vitro* щодо дріжджоподібних та інших грибів (в тому числі 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 14α-деметилазою, 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*).
Механізм дії тинідазолу до кінця не вивчений. Відновлення нітрогрупи відбувається за допомогою феридоксинової 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 %.
Середня пікова концентрація в плазмі становила 1,0 мкг/мл; у 6 здорових добровольців час досягнення цього рівня (t_{max}) після введення вагінального супозиторію, який містить 500 мг тинідазолу, становив 8,7 години.
Тіоконазол.
При інтравагінальному застосуванні тіоконазол поглинається в низьких концентраціях слизовою оболонкою. Середня пікова концентрація в плазмі після введення разової дози 300 мг тіоконазолу у вигляді мазі жінкам з кандидозним вульвовагінітом становила 18 мкг/мл.
Розподіл
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 його концентрації у вагінальній рідині забезпечують пригнічення 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 CYP3A4.
Тіоконазол.
Основним метаболітом тіоконазолу є глюкуронідний 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 через печінку та нирками. Тинідазол переважно виводиться в незміненому вигляді з сечею (близько 20-25 % від введеної дози). Приблизно 12 % препарату виводиться з калом.
Тіоконазол.
Після інтравагінального застосування лікарського засобу тіоконазол 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 (переважно 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 їхніх 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Внаслідок абсорбції тинідазолу спостерігаються нижченаведені взаємодії з іншими препаратами.
Аценокумарол, аніндіон, 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.

Особливості застосування.
Тільки для інтравагінального застосування. Не ковтати та не вводити в інші місця.
Як і інші препарати з аналогічною структурою, тинідазол не слід застосовувати пацієнтам 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 дисульфірамоподібних реакцій.
Не слід застосовувати дівчатам, які не мали статевих зносин.
Не рекомендується застосовувати ГІНОМАКС під час менструації у зв'язку з погіршенням ефективності та через труднощі при застосуванні.
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 пацієнток з трихомонадним вагінітом необхідне одночасне лікування статевого партнера.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Оскільки вплив активних інгредієнтів препарату ГІНОМАКС на плід та новонароджену дитину невідомий, жінкам, які застосовувати цей препарат, слід уникати вагітності за допомогою ефективних методів контрацепції.
Тинідазол проникає через плацентарний бар'єр.
Дані, отримані в дослідженнях на тваринах, щодо впливу 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/ризики. 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.
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 300 і 600 мг/кг/добу викликають сперматогенні ефекти. Максимальна доза препарату, що не призводить до розвитку спостережуваних небажаних ефектів в яєчках і спермі, становила 100 мг/кг/добу. Ці ефекти характерні для препаратів класу 5-нітроімідазолу.
У самців тварин при пероральному застосуванні тіоконазолу в дозі до 150 мг/кг/добу вплив на фертильність не спостерігався. Однак існують дані, що свідчать про преімплантаційні втрати у самок щурів 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 іншими 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.
Додаткова інформація про особливі групи населення:
Ниркова/печінкова недостатність
У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю суттєвих змін у фармакокінетичних параметрах (CrCL < 22 мл/хв) тинідазолу не виявлено. Тому корекція дози пацієнтам з цим станом не потрібна.
Кліренс тинідазолу значно збільшується під час гемодіалізу, а період напіввиведення зменшується з 12 годин до 4,9 години. Під час 6-годинної процедури діалізу було виведено 43% доступного тинідазолу. Якщо тинідазол буде застосовуватися до гемодіалізу, рекомендується введення половини дози рекомендованого тинідазолу після гемодіалізу. Немає даних про фармакокінетику тинідазолу для пацієнтів з печінковою недостатністю. Пацієнтам з печінковою недостатністю рекомендовану дозу тинідазолу слід призначати з обережністю.
Люди похилого віку
Людям старше 65 років призначають таку ж дозу, як і для дорослих.

Діти.
Дітям не застосовувати.

Передозування.
Системні побічні ефекти можуть спостерігатися при застосуванні великої кількості препарату, але під час інтравагінального застосування побічні ефекти, загрозливі для життя, не очікуються.
Специфічного антидоту для тинідазолу не існує. У разі передозування слід розпочати симптоматичну та підтримувальну терапію. Можна вдатися до спорожнення шлунка.
Оскільки при застосуванні тіоконазолу системна швидкість всмоктування дуже низька, передозування неможливе при місцевому застосуванні.
Побічні/небажані ефекти при передозуванні невідомі.

Побічні реакції.
Частота нижченаведених небажаних явищ визначена за такою класифікацією: дуже часті (> 1/10); часті (> 1/100 – < 1/10); нечасті (> 1/1000 до < 1/100), рідко (> 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна 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 (рідко), сплутаність свідомості (рідко), депресія (рідко), сонливість, безсоння, порушення сну, вертиго, периферична нейропатія, 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 слизової оболонки порожнини рота, псевдомембранозний 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, ніктурія, вагінальний біль.
У разі виникнення небажаних проявів, побічних реакцій або у разі відсутності терапевтичної дії необхідно повідомити за адресою ТОВ «ЗЕНТІВА УКРАЇНА», 02002, м. Київ, Броварський проспект, 5 «И», тел./факс: 38 044 517-75-00, електронна адреса PV-Ukraine@zentiva.com

Термін придатності.
3 роки.

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

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

Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробник.
Екселтіс Ілач Санаї ве Тіджарет Анонім Ширкеті.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Черкезкой Органайз Санаї Бельгесе, Газіосманпаша Мах. бульвар Фаті № 19/2, Черкезкой, 59500 Текірдаг, Туреччина.