

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

GINOFIX/ ГИНОФИКС (500 mg+200 mg) вагиторија

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вагиторија содржи 500 mg метронидазол и 200 mg клотримазол.

Експициенси

За целосна листа на експициенси види точка 6.1

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Вагиторија

ГИНОФИКС вагиториите се еднолични, мазни вагитории во форма на торпедо со бела боја.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1. Терапевтски индикации

ГИНОФИКС е индициран за третман на вагинални инфекции со мешана етиологија, предизвикани од *Trichomonas vaginalis*, габи (особено *Candida*), чувствителни Грам-негативни и Грам-позитивни бактерии.

#### 4.2. Дозирање и начин на употреба

##### Дозирање

Препорачана доза е една ГИНОФИКС вагиторија, еднаш на ден.

##### Начин на употреба

Лекот е наменет за употреба кај возрасни пациенти.

Вагиторијата се инсертира длабоко интравагинално, по можност навечер. Истовремен соодветен медицински третман се препорачува и за партнерот, дури и ако тој е асимптоматски или има негативен тест за *Trichomonas vaginalis*. ГИНОФИКС не треба да се употребува за време на менструацијата; се препорачува третманот да се заврши пред почетокот на менструацијата.

Времетраење на третманот: 7-10 дена.

За време на третманот со ГИНОФИКС се препорачува избегнување на вагинален однос, бидејќи инфекцијата може да се пренесе на партнерот, а ефикасноста и



безбедноста на контрацептивните производи од латекс (како кондоми, дијафрагми) може да се намали (видете дел 4.4).

#### Деца и адолесценти

Кај деца треба да се администрира фармацевтска форма соодветна на возраста, а кај адолесценти треба да се администрира по препорака на лекар специјалист.

### 4.3. Контраиндикации

Преосетливост на метронидазол, клотримазол, други деривати на имидазол или на било која од помошните супстанции на лекот.

### 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

По вагинална употреба, системската апсорпција на двете активни супстанции во составот на вагиторијата е мала. Сепак, појавата на системски несакани дејства не може целосно да се исклучи. Доколку се појават несакани дејства, третманот со овој лек треба да се прекине.

Во случај на продолжен третман, може да се појави парестезија, атаксија, вертиго, конфузија, конвулзивни напади. Доколку се појават овие несакани дејства, третманот со овој лек треба да се прекине.

Поради содржината на метронидазол, ГИНОФИКС треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со централни и периферни невролошки нарушувања, хепатална енцефалопатија, историја на крвни дискразии. Се препорачуваат периодични тестови на крвта, особено контрола на бројот на леукоцити. Доколку се појави леукопенија, одлуката за продолжување на третманот ќе биде во зависност од тежината на инфекцијата, по проценка на односот корист/ризик.

Заради можна појава на реакции од тип на дисулфирам, пациентите треба да се предупредат да не конзумираат алкохол или лекови кои содржат алкохол за време на третманот и 48 часа по прекинот на третманот со ГИНОФИКС.

Третманот со лекови кои содржат метронидазол може да предизвика појава на темна урина.

Бидејќи инфекцијата со *Trichomonas vaginalis* често е придружена со гонококна инфекција, се препорачува да се потврди гонококната инфекција и да се даде соодветна терапија. Во случај на истовремена терапија со перорален метронидазол, се препорачува да се земат во предвид предупредувањата, мерките на претпазливост, контраиндикациите и несаканите дејства на овој лек.

Овој лек може да ја намали ефикасноста и безбедноста на контрацептивите од латекс (како кондоми, дијафрагми). Клотримазол ја намалува ефикасноста на вагиналните спермициди. Ефектот е привремен. Се препорачува употреба на други контрацептивни мерки за време на третманот и 5 дена по неговото прекинување.

### 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Интеракции поврзани со клотримазол:

- Клотримазол ја намалува ефикасноста на вагиналните спермициди (видете дел 4.4.).
- Истовремена администрација со перорален такролимус може да доведе до зголемени серумски нивоа на такролимус. Пациентите треба внимателно да се следат за симптоми на предозирање со такролимус, доколку е потребно, со одредување на соодветните плазматски концентрации.

Интеракции поврзани со метронидазол:

Комбинации кои не се препорачуваат:

- Дисулфирам: психотични реакции (делузии, конфузија).
- Етил алкохол: ефект од типот на дисулфирам (чувство на топлина, црвенило на лицето, повраќање, тахикардија).
- Бусулфан: метронидазол може да ја зголеми плазматската концентрација на бусулфан, што може да ги зголеми токсичните ефекти на бусулфанот.

Комбинации за кои е потребна претпазливост:

- Перорални антикоагуланси (тип на варфарин): го зголемуваат ефектот и, последователно, ризикот од хеморагии со намалување на хепаталниот метаболизам на антикоагулансите. Се препорачува почесто мерење на протромбинското време и INR, со прилагодување на дозата на антикоагулансот за време на третманот со метронидазол и во текот на следните 8 дена по прекинувањето на неговата употреба. Нема интеракции со хепарин.
- Литиум: метронидазол може да ги зголеми плазматските концентрации на литиум. За време на употребата на метронидазол, се препорачува следење на плазматските концентрации на литиум, креатинин и електролити кај пациенти истовремено третирани со литиум.
- Циклоспорин: ризик од зголемена плазматска концентрација на циклоспорин. Се препорачува следење на концентрациите на креатинин во серум и циклоспорин во плазма кај пациенти кои истовремено примаат метронидазол и циклоспорин.
- Фенитоин или фенобарбитал: во случај на истовремена употреба со барбитурати или фенитоин, ефикасноста на метронидазол се намалува. Фенобарбитал го забрзува метаболизмот на метронидазол. Како резултат на тоа, полуживотот се намалува на приближно 3 часа.

Комбинации кои треба да се земат во предвид:

- 5-флуороурацил: метронидазол го намалува клиренсот на 5-флуороурацил и како резултат на тоа, го зголемува неговиот токсичен ефект.

Интеракции со лабораториски тестови

- Метронидазол може да ги имобилизира трепонемите и да предизвика лажно позитивна реакција на Нелсон-Маеров тест.

#### 4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Студиите на животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти врз репродукцијата, освен во случај на употреба на многу високи дози (видете дел 5.3.). ГИНОФИКС треба да се употребува со претпазливост за време на бременост, особено во првиот триместар.



## Доење

Бидејќи метронидазол се излачува во мајчиното млеко, треба да се избегнува употреба кај доилки или да се прекине доењето.

## Фертилитет

Нема податоци за влијанието врз фертилитетот при употреба на овој лек.

## **4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини**

Овој лек не влијае или има незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

По вагинална употреба, системската апсорпција на двете активни супстанции на лекот е мала. Меѓутоа, ако се појават парестезии, атаксија, вртоглавица, конфузија, напади, пациентите не треба да возат или да ракуваат со машини.

## **4.8. Несакани дејства**

По вагинална употреба, системската апсорпција на двете активни супстанции на лекот е мала. Сепак, појавата на системски несакани дејства не може целосно да се исклучи. Несаканите дејства се класифицирани по органски системи и фреквенција. Фреквенцијата е дефинирана на следниов начин: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), многу ретки ( $< 1/10000$ ), непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци).

Во рамките на секоја група на фреквенција, несаканите дејства се прикажани по редослед на опаѓање на сериозноста.

### **Несакани дејства поврзани со употреба на метронидазол**

#### Нарушувања на крвниот и лимфниот систем

Многу ретки: леукопенија, агранулоцитоза, неутропенија, тромбоцитопенија, панцитопенија.

#### Нарушувања на имунолошкиот систем

Многу ретки: анафилактичен шок.

Непозната фреквенција: ангиоедем (Квинкеов едем), уртикарија.

#### Психијатриски нарушувања

Непозната фреквенција: психотични нарушувања, вклучително и конфузија, халуцинации, депресивно расположение.

#### Нарушувања на нервен систем

Многу ретки: енцефалопатија (на пример конфузија, треска, главоболка, халуцинации, парализа, фотофобија, нарушувања на видното поле и движењата на окото, вкочанет врат) и субакутен церебеларен синдром (на пример атаксија, дизартрија, нарушен од, нистагмус и тремор) кои можат да се повлечат по прекинување на третманот со лекот.

Непозната фреквенција: главоболки, конвулзии, вртоглавица. При третман со високи дози или продолжена терапија, пријавени се случаи на периферна сензорна невропатија (парестезија, пецкање) или транзиторни епилептични напади. Во



повеќето случаи, невропатијата се повлекува по прекинување на терапијата или со намалување на дозата.

#### Нарушувања на очите

Непозната фреквенција: транзиторни визуелни нарушувања, како што се диплопија, миопија.

#### Нарушувања на гастроинтестинален систем

Ретки: панкреатитис, реверзибилен по прекин на третманот, епигастрична болка, гадење, повраќање, дијареа, глоситис, ксеростомија, стоматитис, чувство на метален вкус, анорексија.

#### Хепатобилијарни нарушувања

Многу ретки: промени во функционалните хепатални тестови, холестатски хепатитис и жолтица, реверзибилни по прекинување на третманот.

#### Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Ретки: уртикарија, црвенило на лицето, пруритус, ангиоедем.  
Многу ретки: анафилактичен шок, пустулозни ерупции.

#### Ренални и уринарни нарушувања

Непозната фреквенција: црвеникаво-кафеава урина; поради присуството на пигменти растворливи во вода од метаболизмот на метронидазол.

#### **Несакани дејства поврзани со употреба на клотримазол**

##### Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: хипотензија, синкопа, диспнеа, пруритус, транзиторен исип на кожата.

##### Нарушувања на гастроинтестинален систем

Ретки: гастроинтестинална болка.

##### Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

Ретки: ексфолијација на гениталиите, пруритус, едем, непријатност, изгореници, иритација, карлична болка.

##### Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрација

Ретки: локална иритација, сувост на вагиналната мукоза, локално чувство на печење, треска.

#### **Пријавување на несакани дејства**

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

#### **4.9. Предозирање**

Бидејќи системската апсорпција по вагинална употреба на овој лек е многу мала, малку е веројатно дека ќе дојде до предозирање. Во случај на случајно голтање, симптомите на предозирање се состојат од повраќање, атаксија и блага дезориентација.

Не постои специфичен антидот. Во случај на масовно предозирање, третманот е симптоматски и супортивен.

Пријавени се случаи на ингестија (случајна или суицидална) на единечни дози до 12 g метронидазол.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1. Фармакодинамски својства

**Фармакотерапевтска група:** Антиинфективи и антисептици (со исклучок на комбинации со кортикостероиди); деривати на имидазол.

**АТС код:** G01AF20

ГИНОФИКС е комбинација на метронидазол и клотримазол.

**Метронидазол** е дериват на нитроимидазол, активен против широк спектар на протозои и бактерии. Делува против *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*. Исто така, има бактерицидно дејство против анаеробните Грам-негативни бактерии - *Bacteroides* вклучувајќи *Bacteroides fragilis*, *Helicobacter pylori*, против Грам-позитивните анаеробни коки - *Peptostreptococcus* и против повеќето клостридии, вклучувајќи го и *Clostridium difficile*. Ефикасен е и против *Gardnerella vaginalis*.

Метронидазол е пролек. Биоактивацијата се одвива на интрацелуларно ниво, преку ензимска редукција на нитро групата, процес специфичен за анаеробните патогени микроорганизми (протозои, бактерии). Се формираат интермедиерни соединенија кои делуваат бактерицидно преку влијание на ДНК, протеините и клеточните мембрани.

**Клотримазол** е синтетски хемотерапевтик со азолна структура.

*In vitro* е активен против бројни габи: *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*, *Candida*. Додека пак, *Malassezia furfur* (*pityriasis versicolor*), *Cryptococcus* се помалку чувствителни. Дејствува против *Trichomonas*, и има антибактериска активност против *Corynebacterium minutissima* (еритразма) и разни Грам-позитивни бактерии (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). При концентрации од 1 mcg/ml, ефектот е фунгициден за повеќето видови. За *Candida*, фунгицидното дејство се постигнува при концентрација од 2 mcg/ml.

Механизмот на дејство на клотримазол е сличен на оној на имидазолските антимиотици, делувајќи на ниво на клеточната мембрана на габите каде што го инхибира инкорпорирањето на ергостерол ацетат (компонента на клеточната мембрана на габите).

Се покажало дека комбинацијата на клотримазол со метронидазол има адитивно дејство, со следните терапевтски ефекти:

- проширување на антибактерискиот спектар, со сумирање на спектрите на дејство на двете активни супстанции;
- интензивирање на антимикотичното, антипротозоалното и антибактериското дејство;
- спречување или одложување на појавата на резистентност.

*In vitro* микробиолошките студии покажуваат дека дејството против *Trichomonas vaginalis* и антимикотичното дејство се зголемуваат кога се комбинираат метронидазол и клотримазол.

## 5.2. Фармакокинетски својства

### Метронидазол

#### Апсорпција

По вагинална употреба, апсорпцијата на метронидазол во системската циркулација е мала.

#### Дистрибуција

Врзувањето на метронидазол со протеините во плазмата е мало, под 20%. По перорална употреба, волуменот на дистрибуција изнесува приближно 40 l (што одговара на 0,65 l/kg). Дистрибуцијата е брза: концентрации слични на оние во плазмата се постигнуваат во: белите дробови, бубрезите, хепарот, кожата, жолчката, цереброспиналната течност, мозокот, плунката, семената течност, вагиналниот секрет, апсцесите.

Метронидазол ја преминува фето-плацентарната бариера и се излучува во мајчиното млеко.

#### Метаболизам

Метронидазол се метаболизира претежно во хепарот, преку оксидација, што резултира со 2 главни метаболита:

- алкохолен метаболит, главен метаболит, кој има бактерицидно дејство врз анаеробните микроорганизми, приближно 30% од она на метронидазолот и плазматски полуживот на елиминација од приближно 11 часа;
- киселински метаболит, во мала количина, кој има бактерицидно дејство приближно 5% од она на метронидазолот. Плазматскиот полуживот на елиминација е од 8 до 10 часа.

#### Елиминација

Метронидазол во мала мера се елиминира преку фецесот. Елиминацијата е претежно преку урината; метронидазолот и оксидираните метаболити излачени преку урината претставуваат приближно 35-65% од употребената доза.

### Клотримазол

#### Апсорпција

Клотримазол се апсорбира во мала количина во вагиналната мукоза (3-10%).

#### Дистрибуција

Интравагинално постигнува соодветни локални концентрации за да се добие терапевтски ефект.

#### Метаболизам



Клотримазол брзо се метаболизира во хепарот и се добиваат фармаколошки неактивни соединенија.

#### *Елиминација*

Клотримазолот кој поминува во системската циркулација се елиминира преку фецесот и урината.

### **5.3. Предклинички податоци за безбедност**

Студиите за акутна токсичност спроведени кај глувци и стаорци (перорално) покажале многу низок токсичен потенцијал на оваа комбинација, со стапка на смртност од само 20% по 7 дена, при високи дози (600 mg клотримазол/kg и 3000 mg метронидазол/kg, и во монотерапија и во комбинација).

За време на студиите за субакутна токсичност (30 дена), примената на комбинацијата клотримазол/метронидазол кај зајаци и кучиња не предизвикала никакви локални или системски несакани дејства, дури и во дози многу повисоки од оние препорачани за луѓето (од 3-10 Dtd кај кучиња и од 100-200 Dtd кај зајаци, 1Dtd = терапевтска доза/смртоносна доза кај луѓе = околу 3,33 mg/kg за клотримазол и околу 16,66 mg/kg за метронидазол).

Локалната (вагиналната) употреба на комбинацијата клотримазол/метронидазол за време на бременост кај стаорци и зајаци во дози од 100 Dtd, не покажала штетни ефекти ниту врз фетусот ниту врз бременоста.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1. Листа на ексципиенси**

Лактоза монохидрат, цврста маст.

### **6.2 Инкомпатибилност**

Не е применливо.

### **6.3 Рок на употреба**

2 години во оригиналното пакување.

**Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!**

### **6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување**

Да се чува на температура до 25°C, во оригиналното пакување.

### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

Кутија со 7 вагитории од (500 mg+200 mg) (лента 1x7)/кутија.

### **6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување**

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпаден материјал треба да се отстранат во согласност со локалните барања.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**



РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Република Северна  
Македонија

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**  
11-4971/1

**9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО  
ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО  
ПРОМЕТ**  
23.04.2024

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**  
Јули 2025

