

# РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

МІСТОЛ®,  
супозиторії вагінальні по 500 мг

МЕТРОНІДАЗОЛ  
(METRONIDAZOLE)

## VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання.

*Трихомоноз* – паразитарне захворювання сечостатевої системи, що спричиняється одноклітинним паразитом *T. vaginalis*.

*T. vaginalis* – найпоширеніша невірусна інфекція, що передається статевим шляхом (ПСС). За підрахунками ВООЗ, щорічно з'являються близько 300 млн нових випадків цієї інфекції, причому майже 90 % з них – в країнах з обмеженими ресурсами. Глобальна поширеність інвазії *T. vaginalis* у популяції становить 8,1% (для жінок) і 1,0 % (для чоловіків).

Поширеність трихомонозу серед жінок в Україні коливається в межах 5–30 %. Серед чоловіків 10 % усіх інфекційних захворювань статевої сфери припадає на трихомоноз. Відсутність повної реєстрації трихомонозу в Україні не дає змогу достовірно оцінити поширеність захворювання в різних регіонах і популяціях. Ситуацію ускладнює те, що понад 86 % уперше виявлених випадків припадає на жінок найбільш репродуктивного віку — від 20 до 29 років та близько 60 % пацієнток страждають захворюваннями в безсимптомній формі, а своєчасну медичну допомогу відповідно до доказових рекомендацій отримують менше 50 %, хто її потребує. Таким чином статистичні дані свідчать, що трихомоноз залишається найпоширенішою статевою інфекцією в Україні.

*Вагініт (або кольпіт)* є однією з найбільш поширених причин, через яку жінки звертаються за медичною допомогою. Захворювання діагностується у 60% жінок репродуктивного віку (18–45 років). Також хвороба може спостерігатися у дівчат (пік захворюваності припадає на вік 5–8 років) та у жінок у період після настання менопаузи. Слід зазначити, що у половині випадків після проведеного лікування впродовж 6–12 міс. зберігається ризик рецидиву захворювання та ускладнення його перебігу через приєднання змішаної флори. Загалом у 20 % пацієнток відмічаються рецидиви вагініту.

Як свідчать статистичні дані, у 10–30 % випадків етіологічним чинником розвитку вагініту у жінок дітородного віку є бактерії (*неспецифічний вагініт*). Від нього страждає майже кожна 5–6-та пацієнтка гінекологічного профілю. Захворювання може бути як ізольованим, так і в поєднанні з вульвовагінальним кандидозом (у 38,1 % випадків), бактеріальним вагінозом (36,9 %) або трихомонадним вагінітом (25 %). Неспецифічний вагініт здебільшого недооцінюють, вважаючи що це не досить поширений патологічний стан, а часте його поєднання з іншими інфекційними захворюваннями жіночих статевих органів створює труднощі не тільки в терапії, але й у діагностиці.

### VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Лікування *трихомонозу* ґрунтується майже винятково на препаратах класу 5-нітроїмідазолу. «Золотим стандартом» системної дії при трихомонозі був і залишається *метронідазол*, який, згідно з рекомендаціями ВООЗ, є препаратом першого вибору. Для лікування сечостатевого трихомонозу одноразовий режим прийому метронідазолу або його аналогів з групи нітроїмідазолів є першою лінією в рекомендованих різними посібниками схемах терапії, але можливі рецидиви змушують користуватися схемами другої і третьої ліній (курси по 5–7 днів).

Інтравагінальне застосування метронідазолу при сечостатевому трихомонозі є бажаним за

методичними рекомендаціями і фігурує як альтернативний спосіб лікування в Європейських рекомендаціях та рекомендаціях ВООЗ. Найчастіше інтравагінально застосовують гель, таблетки й овули метронідазолу. Ефективність такої терапії не поступається пероральному застосуванню метронідазолу. Не відмічено значущої різниці в ефективності лікування метронідазолом у двох групах, які отримували метронідазол перорально та інтравагінально (71 і 70 % відповідно).

Інтравагінальне застосування метронідазолу також ефективно при лікуванні *бактеріального вагінозу* (БВ), який є причиною до 30 % випадків *неспецифічних вагінітів*. Зокрема, терапія протягом 7 днів (по 500 мг один раз на добу) призводила до 100 % клінічного та лабораторного (мікробіологічного) одужання (порівняно з групою плацебо – 35 %). Слід зазначити, що такий шлях введення є більш привабливим з точки зору безпеки, оскільки при інтравагінальному застосуванні метронідазолу виникає значно менше побічних ефектів на фоні порівнюваної ефективності. Зазначене було продемонстровано у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, в яке були залучені 263 пацієнтки із БВ. Одна половина отримувала вагінальні песарії з метронідазолом (двічі по 1000 мг протягом 24 годин), інша – застосовувала метронідазол перорально одноразово (2000 мг). Отримані дані продемонстрували, що рівень одужання після інтравагінального введення, який оцінювався на 8-й день після початку лікування, становив 92,5 % проти 89,9 % після перорального прийому метронідазолу. Було зроблено висновок, що інтравагінальне застосування метронідазолу є таким же ефективним, як і пероральний прийом, причому характеризується значно меншою кількістю побічних ефектів.

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування.

Немає даних щодо ефективності лікування метронідазолом (у формі вагінальних супозиторіїв) вагітних жінок та жінок, які годують груддю.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки.

#### **ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<b>Реакції підвищеної чутливості.</b> <i>(Реакції гіперчутливості).</i>	При застосуванні лікарського засобу (ЛЗ) Містол <sup>®</sup> , супозиторії вагінальні по 500 мг (Містол <sup>®</sup> ) можуть виникати алергічні реакції (висипання, артеріальна гіпотензія, порушення дихання, втрата свідомості тощо), особливо в осіб з відомою підвищеною чутливістю до метронідазолу або до іншого компонента препарату чи гіперчутливістю до похідних імідазолу.	Не слід застосовувати ЛЗ Містол <sup>®</sup> при наявності підвищеної чутливості до метронідазолу або будь-якого іншого компонента препарату чи похідних імідазолу. При появі будь-яких клінічних проявів алергічних реакцій (свербіж, висипи, які можуть супроводжуватися пропасницею, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок тощо) застосування ЛЗ Містол <sup>®</sup> слід негайно припинити та звернутись за консультацією до лікаря.

<p><b>Серйозні побічні реакції з боку шкіри.</b></p> <p><i>(Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, генералізований екзантематозний пустульоз)).</i></p>	<p>Застосування ЛЗ Містол<sup>®</sup> може супроводжуватися виникненням серйозних побічних реакцій (ПР) з боку шкіри, таких як синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема та генералізований екзантематозний пустульоз.</p>	<p>Не слід застосовувати ЛЗ Містол<sup>®</sup> при наявності підвищеної чутливості до метронідазолу, інших похідних імідазолу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. У разі появи будь-яких висипів на шкірі та/або слизових оболонках застосування препарату слід негайно припинити та відразу звернутися за консультацією до лікаря.</p>
<p><b>Побічні реакції з боку нервової системи.</b></p> <p><i>(Серйозні побічні реакції з боку центральної та/або периферичної нервової системи (асептичний менінгіт, мозочковий синдром, енцефалопатія, центральна або периферична нейропатія)).</i></p>	<p>Застосування ЛЗ Містол<sup>®</sup> може супроводжуватися виникненням серйозних ПР з боку центральної та/або периферичної нервової системи (асептичний менінгіт, мозочковий синдром, енцефалопатія, центральна або периферична нейропатія).</p>	<p>Необхідно уникати застосування ЛЗ Містол<sup>®</sup> у пацієнок з тяжкими або прогресуючими захворюваннями центральної або периферичної нервової системи. Також у разі появи будь-яких симптомів ураження з боку нервової системи слід негайно припинити лікування препаратом та повідомити про це лікаря.</p>
<p><b>Зменшення кількості клітин крові.</b></p> <p><i>(Порушення з боку крові (агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, лейкопенія)).</i></p>	<p>Застосування ЛЗ Містол<sup>®</sup> може супроводжуватися виникненням порушень з боку крові, що характеризується зменшенням кількості лейкоцитів, еритроцитів та тромбоцитів. Ризик виникнення цих порушень вищий при тривалому застосуванні препарату, використанні високих доз та наявності захворювань крові в анамнезі).</p>	<p>Необхідно з обережністю застосовувати ЛЗ Містол<sup>®</sup> у пацієнок з наявністю в анамнезі захворювань крові та тих, яким необхідні високі дози препарату впродовж тривалого періоду часу. Також потрібно регулярно проводити аналіз крові, особливо контроль кількості лейкоцитів, та у разі появи будь-яких симптомів ураження з боку системи крові і повідомити про це лікаря.</p>

<b>Психічні розлади (суїцидальні думки/поведінка).</b>	При застосуванні ЛЗ Містол <sup>®</sup> не виключене виникнення ПР з боку психіки, що можуть розвиватися навіть після першого прийому препарату, особливо у пацієнтів з психічними розладами в анамнезі. У рідкісних випадках можуть виникати суїцидальні думки, самоагресія та спроби самогубства.	Рішення про призначення ЛЗ Містол <sup>®</sup> пацієнтам, які мають в анамнезі психози чи психічні захворювання, приймає виключно лікар. У разі появи розладів психіки на фоні терапії препаратом слід негайно припинити його прийом та звернутися до лікаря для отримання відповідної допомоги.
<b>Одночасне застосування з алкоголем або дисульфірамом.</b> <i>(Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем або лікарськими засобами, включаючи дисульфірам).</i>	При застосуванні ЛЗ Містол <sup>®</sup> одночасно з алкоголем або дисульфірамом можуть виникати негативні наслідки, обумовлені антабусним ефектом (гарячі припливи, еритема, блювання, тахікардія) та гострими мінущими розладами з маренням.	Не слід застосовувати ЛЗ Містол <sup>®</sup> з дисульфірамом чи алкоголем (під час лікування та протягом принаймні ще одного дня після його закінчення).
<b>Одночасне застосування з антикоагулянтами.</b> <i>(Реакції клінічно значущих взаємодій із антикоагулянтами).</i>	При одночасному застосуванні ЛЗ Містол <sup>®</sup> з пероральними антикоагулянтами можуть посилюватися їхні ефекти, що збільшує ризик геморагічних ускладнень.	При одночасному застосуванні ЛЗ Містол <sup>®</sup> з пероральними антикоагулянтами слід частіше контролювати рівні протромбіну та здійснювати нагляд за рівнями МНВ (міжнародного нормалізованого відношення). Також слід корегувати дози пероральних антикоагулянтів під час терапії ЛЗ Містол <sup>®</sup> та протягом 8 днів після її завершення.
<b>Ураження печінки.</b> <i>(Порушення з боку гепатобіліарної системи).</i>	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. При	Слід дотримуватися рекомендацій щодо застосування ЛЗ Містол <sup>®</sup> . Пацієнтам із синдромом Коккейна метронідазол не слід застосовувати за винятком випадків, коли вважається, що користь переважає ризик та лише за умови відсутності будь-якого

	<p>застосуванні ЛЗ Містол<sup>®</sup> можливе виникнення порушень з боку печінки різного ступеня тяжкості, а саме: підвищення рівнів печінкових ферментів; гострий холестатичний/змішаний гепатит, гепатоцелюлярне ураження печінки (інколи з появою жовтяниці); гепатоцелюлярна недостатність.</p>	<p>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. У разі появи ознак або симптомів, що пов'язані із ураженням печінки, застосування препарату слід негайно припинити та звернутися за консультацією до лікаря.</p>
--	---	---

### **ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

Ризик	Що відомо
<p><b>Зменшення міцності латексних контрацептивів (презервативи/діафрагми).</b></p>	<p>Існує ризик зменшення міцності латексних контрацептивів (презервативів та діафрагм) при їх контакті із речовинами, що входять до складу ЛЗ Містол<sup>®</sup>. Тому використовувати подібні вироби під час та протягом 72 годин після лікування препаратом не рекомендується, оскільки їхня протизаплідна ефективність та захисні властивості від захворювань, що передаються статевим шляхом, можуть бути знижені.</p>

### **ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

Ризик	Що відомо
<p><b>Безпека застосування у вагітних жінок.</b></p>	<p>Не зважаючи на той факт, що доклінічні та клінічні дослідження не виявили специфічних тератогенних або фетотоксичних ефектів, пов'язаних з метронідазолом, діючою речовиною ЛЗ Містол<sup>®</sup>, відсутність такого ризику може бути підтверджена лише епідеміологічними дослідженнями, які на сьогодні відсутні. Тому в період вагітності препарат слід призначати лише у разі крайньої необхідності.</p>
<p><b>Безпека застосування у жінок, які годують груддю.</b></p>	<p>Метронідазол екскретується у грудне молоко. Оскільки дані щодо безпеки місцевого (інтравагінального) застосування метронідазолу у жінок, які годують груддю, відсутні, слід уникати застосування ЛЗ Містол<sup>®</sup> у цієї категорії пацієнток.</p>

**VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки.**

У ЛЗ Містол<sup>®</sup> є інструкція для медичного застосування (ІМЗ), що містить інформацію про застосування препарату, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей ЛЗ не має додаткових заходів із мінімізації ризиків.

**VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді).**

*Не застосовно.*

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ Містол<sup>®</sup> у післяреєстраційному періоді. Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ за власною ініціативою.

**VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками.**

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментарі
1.0	04/10/ 2017	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Реакції гіперчутливості.</li> <li>2. Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, генералізований екзантематозний пустульоз).</li> <li>3. Серйозні побічні реакції з боку центральної та/або периферичної нервової системи (асептичний менінгіт, мозочковий синдром, енцефалопатія, центральна або периферична нейропатія).</li> <li>4. Порушення з боку крові (агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, лейкопенія).</li> <li>5. Психічні розлади (суїцидальні думки/поведінка).</li> <li>6. Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем або лікарськими засобами, включаючи дисульфірам та антикоагулянти.</li> <li>7. Порушення з боку гепатобіліарної системи.</li> </ol> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Відсутні.</li> </ol> <p><b>Відсутня інформація.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Безпека застосування у вагітних жінок.</li> <li>2. Безпека застосування у жінок, які годують груддю.</li> </ol>	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Містол був сформований заявником у рамках процедури реєстрації на підставі чинної на момент генерації плану управління ризиками (ПУР) інформації з безпеки системного (інтравагінального) застосування метронідазолу.

1.1	07/04/ 2017	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Реакції гіперчутливості.</li> <li>2. Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, генералізований екзантематозний пустульоз).</li> <li>3. Серйозні побічні реакції з боку центральної та/або периферичної нервової системи (асептичний менінгіт, мозочковий синдром, енцефалопатія, центральна або периферична нейропатія).</li> <li>4. Порушення з боку крові (агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, лейкопенія).</li> <li>5. Психічні розлади (суїцидальні думки/поведінка).</li> <li>6. Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем або лікарськими засобами, включаючи дисульфірам та антикоагулянти.</li> <li>7. Порушення з боку гепатобіліарної системи.</li> </ol> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Відсутні.</li> </ol> <p><b>Відсутня інформація.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Безпека застосування у вагітних жінок.</li> <li>2. Безпека застосування у жінок, які годують груддю.</li> </ol>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Містол не змінювався.</p> <p>Версія ПУР була оновлена у зв'язку із закінченням процедури реєстрації та, відповідно, набуттям чинності ІМЗ препарату.</p> <p>Зміни до ПУР були внесені у відповідні частини та додатки.</p> <p>Рішення про державну реєстрацію ЛЗ Містол затверджене наказом МОЗ України від 07.04.2017 № 761.</p>
2.0	30/09/ 2021	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Реакції гіперчутливості.</li> <li>2. Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, генералізований екзантематозний пустульоз).</li> <li>3. Серйозні побічні реакції з боку центральної та/або периферичної нервової системи (асептичний менінгіт, мозочковий синдром, енцефалопатія, центральна або периферична нейропатія).</li> <li>4. Порушення з боку крові (агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, лейкопенія).</li> <li>5. Психічні розлади (суїцидальні думки/поведінка).</li> <li>6. Реакції клінічно значущих взаємодій із</li> </ol>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Містол був змінений у рамках процедури перереєстрації на підставі чинної на момент оновлення версії ПУР інформації з безпеки системного (інтравагінального) застосування метронідазолу.</p> <p><i>(Внесені зміни виділені сірим кольором)</i></p> <p>Також оновлення версії ПУР зроблено у зв'язку із необхідністю внесення змін</p>

		<p>алкоголем або лікарськими засобами, включаючи дисульфірам.</p> <p>7. Реакції клінічно значущих взаємодій із антикоагулянтами.</p> <p>8. Порушення з боку гепатобіліарної системи.</p> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b></p> <p>1. Зменшення міцності латексних контрацептивів (презервативи/діафрагми).</p> <p><b>Відсутня інформація.</b></p> <p>1. Безпека застосування у вагітних жінок.</p> <p>2. Безпека застосування у жінок, які годують груддю.</p>	<p>з безпеки системного застосування метронідазолу* в ІМЗ ЛЗ Містол®.</p> <p>Примітка.*Джерела нової інформації з безпеки системного застосування метронідазолу: 1) ІМЗ референтного (оригінального) ЛЗ Флагіл® супозиторії вагінальні, по 500 мг (останнє оновлення – 13.07.2018); 2) SPC референтного (оригінального) ЛЗ FLAGYL 500mg Vaginal Pessary (останнє оновлення – 01.05.2017).</p> <p>Зміни внесені у відповідні частини та додатки ПУР.</p> <p>Рішення про державну перереєстрацію ЛЗ Містол затверджене наказом МОЗ України від 15.03.2022 № 486.</p>
2.1	30/10/2023	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b></p> <p>1. Реакції гіперчутливості.</p> <p>2. Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, генералізований екзантематозний пустульоз).</p> <p>3. Серйозні побічні реакції з боку центральної та/або периферичної нервової системи (асептичний менінгіт, мозочковий синдром, енцефалопатія, центральна або периферична нейропатія).</p> <p>4. Порушення з боку крові (агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, лейкопенія).</p> <p>5. Психічні розлади (суїцидальні думки/поведінка).</p> <p>6. Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем або лікарськими засобами, включаючи дисульфірам.</p> <p>7. Реакції клінічно значущих взаємодій із антикоагулянтами.</p> <p>8. Порушення з боку гепатобіліарної системи.</p> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b></p> <p>1. Зменшення міцності латексних контрацептивів (презервативи / діафрагми).</p> <p><b>Відсутня інформація.</b></p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також важливої відсутньої інформації для ЛЗ Містол не змінювався.</p> <p>Версія ПУР була оновлена у рамках процедури внесення змін з безпеки* до реєстраційних матеріалів (ІМЗ/ПУР) ЛЗ Містол.</p> <p>Примітка.*Джерело нової інформації з безпеки системного застосування метронідазолу: <a href="https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/CMDh_pressreleases/2022/CMDh_press_release_-_October_2022.pdf">https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/CMDh_pressreleases/2022/CMDh_press_release_-_October_2022.pdf</a></p> <p>Зміни внесені у відповідні частини та додатки ПУР.</p> <p>Зміни до реєстраційних матеріалів (ІМЗ/ПУР) ЛЗ Містол затверджені наказом МОЗ України № 1866 від 30.10.2023.</p>



		1. Безпека застосування у вагітних жінок. 2. Безпека застосування у жінок, які годують груддю.	
--	--	---	--