

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

МЕТРОГІЛ® ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ

гель вагінальний, 10 мг/г
(МНН – метронідазол)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Метрогіл вагінальний гель використовується для лікування бактеріального вагінозу. Бактеріальний вагіноз є глобальною проблемою через підвищений ризик зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом. Вагініт – це запалення піхви, при якому бактеріальний вагіноз, вульвовагінальний кандидоз та трихомоніаз є найпоширенішими вагінітами. Щорічно у всьому світі майже 5–10 мільйонів жінок звертаються за гінекологічною консультацією з приводу вагініту. Бактеріальний вагіноз описується як зміна балансу вагінальної мікрофлори, що характеризується підвищенням рН піхви, зменшенням кількості лактобактерій, переважно видів, що продукують перекис водню, та збільшенням кількості та/або типу факультативних та анаеробних бактерій. Хоча поширеність бактеріального вагінозу значно відрізняється в різних країнах в межах одного регіону та навіть у межах подібних груп населення, вона оцінюється в діапазоні від 8% до 75%. Бактеріальний вагіноз може виникати в будь-якій віковій групі, але в усьому світі він частіше зустрічається у жінок репродуктивного віку. (Adane Bitew et al., 2017).

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Метрогіл вагінальний гель – це вагінальна лікарська форма синтетичного антибактеріального засобу метронідазолу. Метронідазол має протипротозойну та антибактеріальну дію і ефективний проти *Trichomonas vaginalis* та інших найпростіших, включаючи *Entamoeba histolytica* та *Giardia lamblia*, а також проти анаеробних бактерій. Метронідазол був синтезований французькими лабораторіями Rhone-Poulenc та представлений у середині 1950-х років під торговою маркою Flagyl. Він був першим представником групи препаратів, які зараз називаються нітроїмідазолами. У США його ліцензію було видано компанії Searle. Метронідазол – один із рідкісних прикладів препарату, розробленого проти паразита, який з того часу отримав широке застосування як антибактеріальний засіб. Коротко кажучи, у лабораторіях Rhone-Poulenc у Франції екстракти *Streptomyces* spp. були перевірені на активність проти *Trichomonas vaginalis*, що викликає вагінальний свербіж. Азоміцин, нітроїмідазол, був ідентифікований, а метронідазол, його синтетичний похідний, використовувався для лікування хронічних трихомонадних інфекцій, починаючи з 1959 року. У 1966 році було показано, що метронідазол ефективний проти *Entamoeba histolytica*, збудника амебної дизентерії та абсцесу печінки. *Giardia lamblia* (також відома як *G. duodenalis*) лікувалася метронідазолом після того, як цей люмінальний паразит був визнаний причиною мальабсорбції та болю в епігастральній ділянці в 1970-х роках. Антибактеріальна активність метронідазолу була виявлена випадково в 1962 році, коли метронідазолвилікував пацієнта як від трихомонадного вагініту, так і від бактеріального гінгівіту. Однак лише в 1970-х роках метронідазол став популяризованим для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними анаеробами, такими як бактероїди, або грампозитивними анаеробами, такими як клостридії. Наразі метронідазол, який є недорогим, добре проникає в тканини та має відносно легкі побічні ефекти, входить до рецептів більшості лікарень для профілактики анаеробної інфекції після операцій на кишечнику, для лікування абсцесу рани та для лікування коліту, пов'язаного з антибіотиками, спричиненого *Clostridium difficile*. Метронідазол є важливою частиною комбінованої терапії проти *Helicobacter pylori*, основної причини гастриту та фактора ризику раку шлунка. (Джон Самуельсон, 1999).

Докази ефективності лікарського засобу МЕТРОГІЛ® ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ

Метронідазол вагінальний гель (МВГ) 0,75% – це схвалений Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США препарат для 5-денного лікування бактеріального вагінозу (БВ). Це дослідження перевірило гіпотезу про те, що коротший курс

лікування у вищій дозі (МВГ 1,3%) забезпечить аналогічну ефективність, як і 5 днів МВГ 0,75%. У цьому багатоцентровому, рандомізованому, контрольованому дослідженні фази 2 з дослідницьким сліпим підходом до вибору дози брали участь жінки з клінічним діагнозом БВ. Пацієнткам призначали МВГ 1,3% один раз на день протягом 1, 3 або 5 днів або МВГ 0,75% один раз на день протягом 5 днів. Терапевтичний рівень одужання, що потребує клінічного та бактеріологічного одужання, наприкінці дослідження визначали для популяції за протоколом. Для оцінки медіани часу до зникнення симптомів використовували аналіз Каплана-Мейєра. Загалом було залучено 255 жінок (середній вік = 35 років). Популяція за протоколом включала 189 пацієнтів. Терапевтичний рівень одужання був вищим у групах 1-денного (13/43, 30,2%), 3-денного (12/48, 25,0%) та 5-денного (16/49, 32,7%) МВГ 1,3% порівняно з групою МВГ 0,75% (10/49, 20,4%). Медіана часу до зникнення рибного запаху була коротшою в групах 3 МВГ 1,3% порівняно з групою МВГ 0,75%. Група 5-денного МВГ 1,3% мала найнижчий рівень повернення симптомів. Клінічно значущих відмінностей у побічних ефектах між групами лікування не спостерігалось; більшість подій були легкими або помірними за інтенсивністю та вважалися непов'язаними з лікуванням. Подібні результати були отримані в модифікованій популяції пацієнтів, які отримували лікування. Вагінальний гель метронідазолу 1,3%, що застосовувався один раз на день протягом 1, 3 або 5 днів, продемонстрував подібну ефективність, безпеку та переносимість, як і 0,75% гель метронідазолу один раз на день протягом 5 днів (Chavoustie SE et al; 2015).

Бактеріальний вагіноз (БВ), поширена інфекція у жінок репродуктивного віку, пов'язана з підвищеним ризиком інфекцій верхніх статевих шляхів та інфекцій, що передаються статевим шляхом, а також ускладнень під час вагітності. Наразі схвалені методи лікування включають метронідазол, який вимагає інтравагінального введення один або два рази на день протягом 5 днів або перорального введення двічі на день протягом 7 днів. Це дослідження фази 3 визначило безпеку та ефективність одноразового застосування метронідазолового вагінального гелю (МВГ) 1,3%. У цьому подвійному сліпому дослідженні з контролем плацебо 651 жінка з клінічним діагнозом БВ була рандомізована у співвідношенні 1:1 для отримання МВГ 1,3% або вагінального гелю з плацебо. Первинним показником ефективності було клінічне одужання (нормальні виділення, негативний «віфф-тест» та <20% ключових клітин) на 21-й день. Вторинні показники включали терапевтичне одужання (як клінічне, так і бактеріологічне; 21-й день) та бактеріологічне одужання (оцінка за шкалою Nugent <4), клінічне одужання та час до зникнення симптомів (7-й день). У первинний аналіз було включено 487 учасниць. Клінічні та терапевтичні показники одужання (21-й день) були вищими у учасниць, які отримували 1,3% розчин мікобактеріального гелю (37,2% проти 26,6% [P = 0,010] та 16,8% проти 7,2% [P = 0,001] відповідно). Клінічні та бактеріологічні показники одужання (7-й день) також були вищими у групі 1,3% розчину мікобактеріального гелю (46,0% проти 20,0% [P < 0,001] та 32,7% проти 6,3% [P < 0,001] відповідно). Медіана часу до зникнення симптомів була коротшою у групі 1,3% розчину мікобактеріального гелю (6-й день), ніж у групі плацебо (не досягнуто). Про серйозні побічні ефекти не повідомлялося, а частота їх виникнення була подібною в усіх групах лікування. Одноразова доза 1,3% розчину мікобактеріального гелю була безпечною та перевершувала гель-плацебо у досягненні одужання у жінок з бактеріальним вагінозом (Jane R. Schwebke et al; 2015).

Порівняти ефективність нової системи вагінальної доставки метронідазолу (0,8% MTZ in situ gel) зі звичайним вагінальним гелем MTZ у лікуванні бактеріального вагінозу (БВ). Усіх пацієток, які послідовно звернулися до лікарні третинного рівня із симптомами, що свідчать про БВ, було запрошено до участі в дослідженні. Сорок дві учасниці, які відповідали вимогам, були випадковим чином розподілені на групи, які використовували або MTZ in situ gel, або звичайний вагінальний гель двічі на день протягом 5 днів. Усіх учасниць повторно обстежили через один та 4 тижні від початку лікування, щоб переконатися увилікуванні інфекції та будь-яких побічних ефектів. Демографічні критерії учасниць були порівнянними в обох групах лікування. Рівень одужання через один тиждень після лікування становив 85% у групі гелю in situ та 71,4% у групі звичайного вагінального гелю (P = 0,294), тоді як через 4 тижні рівень одужання показав значну різницю в групі гелю in situ порівняно з групою звичайного вагінального гелю (16/20 [80%]) та (9/19 [47,4%]) відповідно (P = 0,034). Пілотне тестування

показало, що вагінальний гель MTZ *in situ* є ефективнішим, ніж звичайний вагінальний гель, для тривалого лікування бактеріального вагінального гелю. Ці результати свідчать про нове та ефективне довгострокове лікування бактеріального вагінального гелю (Shaaban OM et al, 2011).

7,4 % вагінальний екстракт бразильського перцевого дерева (*Schinus terebinthifolius* Raddi) порівнювали з 0,75 % вагінальним метронідазолом, обидва виробництва Хевронської лабораторії, для лікування бактеріального вагінозу, що використовувалися перед сном протягом 7 ночей. Стан діагностували за комбінованими критеріями Амсея та Ньюджента у двох групах зі 140 та 137 жінок віком від 18 до 40 років. Був проведений аналіз наміру лікування (Intention-to-treat). Жінок виключали з дослідження, якщо у них була затримка менструації, вони були вагітні, використовували або використовували будь-які місцеві або системні ліки, мали будь-які інші вагінальні інфекції, мали цілісність дівочої пліви або якщо вони повідомляли про будь-які випадки в анамнезі, що свідчать про гостре запальне захворювання органів малого таза. Згідно з окремо критеріями Амсея, 29 пацієток (21,2%), які отримували екстракт, та 87 (62,1%), які отримували метронідазол, вважалися вилікованими ($P < 0,001$). Згідно з окремою шкалою Ньюджента, 19 жінок (13,9%), які отримували екстракт, та 79 (56,4%), які отримували метронідазол, вважалися вилікованими ($P < 0,001$). Використовуючи два критерії разом, так зване повне вилікування спостерігалось у 17 жінок (12,4%), які отримували екстракт, та у 79 жінок (56,4%), які отримували метронідазол ($P < 0,001$). Таким чином, рівень вилікування бактеріального вагінозу за допомогою вагінального гелю з екстракту перцевого дерева був нижчим, ніж рівень, отриманий при застосуванні гелю метронідазолу, тоді як побічні ефекти були рідкісними та нетяжкими в обох групах. (Leite SR et al, 2011).

Дослідження ефективності метронідазолу у формі вагінального гелю у зменшенні рецидивуючих симптоматичних епізодів бактеріального вагінозу. Багатоцентрове проспективне дослідження з початковим 10-денним застосуванням метронідазолу у формі гелю, в якому пацієтки, які не мали симптомів захворювання, були випадковим чином розподілені для застосування метронідазолу вагінального гелю двічі на тиждень або плацебо протягом 16 тижнів та без терапії протягом 12 тижнів. Із 157 жінок, які відповіли на запитання щодо рецидивуючого бактеріального вагінозу, 112 з 127 жінок, які повернулися до оцінки (88,2%), отримали клінічну відповідь та були випадковим чином розподілені. Під час супресивної терапії рецидивуючий бактеріальний вагіноз виник у 13 жінок (25,5%), які отримували метронідазол, та у 26 (59,1%), які отримували плацебо (МІТТ-аналіз, відносний ризик [BR] 0,43, ДІ = 0,25–0,73, $P = 0,001$). Протягом усього 28-тижневого спостереження рецидив стався у 26 (51,0%) пацієток, які отримували лікування, порівняно з 33 (75%) пацієток, які отримували плацебо (BR 0,68, ДІ = 0,49–0,93, $P = 0,02$). Ймовірність одужання становила 70% для метронідазолу порівняно з 39% для плацебо, і знизилася до 34% та 18% відповідно до 28 тижнів спостереження. Побічні ефекти були рідкісними; однак вторинний вагінальний кандидоз траплявся значно частіше у жінок, які отримували метронідазол ($P = 0,02$). Супресивна терапія гелем метронідазолу двічі на тиждень досягає значного зниження частоти рецидивів бактеріального вагінозу; однак вторинний вагінальний кандидоз є поширеним явищем (Sobel JD et al, 2006).

Порівнювали ефективність перорального та вагінального лікування метронідазолом у вагітних жінок з бактеріальним вагінозом, а також порівнювали профілі цитокінів (інтерлейкін-1 β , -6 та -8) у цервікальних секретах цих жінок до та після лікування. Вагітні жінки з бактеріальним вагінозом, діагностованим як за допомогою забарвлення за Грамом, так і за клінічними критеріями, були рандомізовані для отримання пероральної ($n=52$) або вагінальної ($n=50$) терапії метронідазолом. Зразки шийки матки для аналізу цитокінів та вагінальна рідина для оцінки бактеріального вагінозу були отримані на початку дослідження та через 4 тижні після лікування. Не було виявлено суттєвої різниці в показниках терапевтичного одужання (визначених як бал за шкалою Грама 0-3 та відсутність усіх чотирьох клінічних ознак бактеріального вагінозу) між двома групами (71% та 70% для пероральної та вагінальної груп відповідно, $P=1,0$). Рівні інтерлейкіну-1 бета, -6 та -8 у шийці матки були значно нижчими після лікування серед 72 жінок, які вилікувалися від бактеріального вагінозу ($P < 0,001$, $P=0,001$ та

$P=0,02$ відповідно), але не серед жінок, які не відповіли на терапію. Для інтерлейкіну-1бета та -6 спостерігалось значне зниження рівня цитокінів як у групі перорального, так і у вагінальному лікуванні. Один тиждень перорального метронідазолу та 5 днів інтравагінального метронідазолу однаково ефективні для лікування бактеріального вагінозу під час вагітності. Зниження рівнів інтерлейкіну-1бета, -6 та -8 у шийці матки серед жінок, у яких встановилася нормальна флора після лікування, але не серед тих, хто має персистуючий бактеріальний вагіноз, свідчить про прямий зв'язок між порушеннями вагінальної флори та підвищеним рівнем інтерлейкіну-1бета, -6 та -8 у шийці матки (Yudin MH et al; 2003).

Порівняти ефективність та безпеку 0,75% метронідазолового вагінального гелю з пероральним метронідазолом для лікування бактеріального вагінозу (БВ). Невагітні жінки з БВ були включені до багатоцентрового, рандомізованого, сліпого дослідження лікування. Пацієнткам випадковим чином призначали або 0,75% метронідазоловий вагінальний гель (5 г двічі на день протягом п'яти днів), або пероральний метронідазол (500 мг двічі на день протягом семи днів). Подальші візити спостерігалися приблизно через два та п'ять тижнів після початку терапії. БВ клінічно зник під час першого візиту у 83,7% (36/43, 95% ДІ 72,3-95,1%) пацієток у групі інтравагінального застосування та у 85,1% (40/47, 95% ДІ 74,6-95,6%) пацієток у групі перорального застосування. Під час останнього візиту бактеричний вагіноз зник у 70,7% (29/41, 95% ДІ 56,3-85,1%) пацієнтів у групі інтравагінального застосування та у 71,1% (32/45, 95% ДІ 57,4-84,8%) пацієнтів у групі перорального застосування. Значно більше пацієток у групі перорального лікування (51,8%) повідомляли про шлунково-кишкові скарги порівняно з групою інтравагінального лікування (32,7%, $P = 0,04$). Ефективність 0,75% вагінального гелю метронідазолу двічі на день протягом п'яти днів у лікуванні бактеріального вагінозного захворювання була подібною до стандартного перорального лікування метронідазолом і була пов'язана з меншою кількістю шлунково-кишкових скарг (Hanson JM et al; 2000).

Бактеріальний вагіноз є найпоширенішою причиною вагінальних симптомів у жінок і має потенційні ускладнення. Необхідні зусилля щодо покращення лікування цього захворювання. Метою цього дослідження було порівняти безпеку та ефективність інтравагінального введення 0,75% гелю метронідазолу один раз на день протягом 5 днів зі встановленим режимом двічі на день при лікуванні бактеріального вагінозу. Невагітні жінки з бактеріальним вагінозом, діагностованим за прийнятими клінічними критеріями у 14 географічно різноманітних загальних гінекологічних клініках, були включені до цього проспективного, рандомізованого, сліпого для дослідників, паралельного дослідження. Їх лікували 0,75% гелем метронідазолу по 5 г інтравагінально один або двічі на день протягом 5 днів і повторно оцінювали через 7-12 днів та 28-35 днів після завершення лікування. Ефективність визначалася за клінічними критеріями. Побічні реакції на препарат контролювалися. З 514 жінок, які брали участь у дослідженні, бактеріальний вагіноз було виліковано під час першого повторного візиту у 153 з 199 (77%) пацієнтів, які отримували препарат один раз на день, та у 157 з 196 (80%) пацієнтів, які отримували препарат двічі на день. Бактеріальний вагіноз було виліковано під час останнього візиту у 104 з 180 (58%) пацієнтів, які отримували препарат один раз на день, та у 109 з 178 (61%) пацієнтів, які отримували препарат двічі на день. Аналіз наміру лікувати показав одужання через 1 місяць у 118 з 207 (57%) пацієнтів, які отримували препарат один раз на день, та у 129 з 209 (62%) пацієнтів, які отримували препарат двічі на день. Побічні ефекти були легкими, і жоден з них не призвів до припинення лікування. Одноразове щоденне застосування 0,75% гелю метронідазолу 5 г протягом 5 днів забезпечує ефективність, безпеку та переносимість, еквівалентні дворазовому щоденному застосуванню, що використовується наразі для лікування бактеріального вагінозу, додаючи ще один конкурентоспроможний вибір до доступних терапевтичних варіантів для цього стану (Livengood CN et al; 1999).

Порівняти економічну ефективність метронідазолу та вагінального Метрогелю в лікуванні бактеріального вагінозу. Шістдесят пацієток з клінічним діагнозом бактеріального вагінозу послідовно були рандомізовані розподілені проспективно на групи лікування метронідазолом 500 мг (двічі на день протягом семи днів перорально) або Метрогелем Вагіналом (один аплікатор двічі на день протягом п'яти днів). Пацієнтки дослідження були віком 18-30 років, без інших медичних проблем. Пацієнтки продовжували амбулаторне лікування та поверталися через 7-10 днів після завершення лікування для повторного обстеження. Під час дослідження

пацієнтки утримувалися від статевих стосунків, уникали алкоголю та наркотиків, а також уникали всіх ліків. Лікар оцінював пацієток на бактеріальний вагіноз за допомогою стандартної вологої підготовки, тесту на запах та рН-тесту до та після лікування. Пацієнтки були рандомізовані медсестрою та не повідомляли лікаря, який оцінював пацієнтку, для цілей дослідження. Успішні результати лікування бактеріального вагінозу спостерігалися у 27 та 28 пацієток для Метрогелю Вагіналу та метронідазолу відповідно з початкових 30 пацієток у кожній досліджуваній групі. Усі пацієнтки, включені до дослідження, завершили дослідження без труднощів. В жодній з груп лікування не було виявлено суттєвих ускладнень. Три пацієнтки, які отримували метронідазол, відчували нудоту протягом інтервалу лікування. Загальна вартість лікування становила 19,71 долара США та 1,51 долара США для вагінального препарату Метрогель та метронідазолу відповідно. Найбільш економічно ефективним методом лікування бактеріального вагінозу був генеричний метронідазол. Хоча використання дорожчого вагінального препарату Метрогель може бути доцільним для пацієток, які відчувають побічні ефекти перорального метронідазолу, більшість пацієток слід лікувати менш дорогим генеричним метронідазолом (Ransom SB et al; 1999).

Варіанти лікування бактеріального вагінозу численні. Метою цього дослідження було порівняти ефективність перорального метронідазолу, вагінального гелю метронідазолу та вагінального крему кліндаміцину для лікування бактеріального вагінозу з використанням традиційних клінічних та лабораторних методів, а також нового ДНК-зонд-тесту. Ми також визначили відсоток пацієток, які отримували кожне лікування, у яких розвинувся вагінальний кандидоз після лікування, потенційне ускладнення лікування бактеріального вагінозу. Сто одна жінка, у якої бактеріальний вагіноз був діагностований за стандартними критеріями, була випадковим чином розподілена на групи, які отримували: пероральний метронідазол 500 мг двічі на день протягом 1 тижня, 0,75% метронідазол вагінальний гель 5 г двічі на день протягом 5 днів або 2% кліндаміцин вагінальний крем 5 г один раз на день протягом 7 днів. Жінки з супутнім вульвовагінальним кандидозом або вагінальним трихомоніазом були виключені. Тести на одужання за допомогою вологого розчину вагінального розчину та мікроскопічного дослідження з гідроксидом калію, забарвлення за Грамом, рН та ДНК-зонд для *Gardnerella vaginalis* та *Candida species* були заплановані через 7-14 днів після лікування. Не було виявлено статистично значущих відмінностей у показниках виліковування для перорального метронідазолу (84,2%), метронідазолу у вагінальному гелі (75,0%) або кліндаміцинового вагінального крему (86,2%) ($\chi^2 = 1,204$, $df = 2$, $P = 0,548$) з використанням традиційних клінічних та лабораторних критеріїв. Показники виліковування були нижчими на основі аналізу ДНК, що вказує на те, що *Gardnerella vaginalis* може залишатися після клінічного одужання. Це пояснює випадки рецидиву захворювання. Вульвовагінальний кандидоз після лікування спостерігався у 12,5% пацієнтів, які отримували пероральний метронідазол, у 14,8% пацієнтів, які отримували кліндаміциновий вагінальний крем, та у 30,4% пацієнтів, які отримували метронідазоловий вагінальний гель ($\chi^2 = 2,607$, $df = 2$, $P = 0,272$). Пероральний метронідазол, метронідазоловий вагінальний гель та кліндаміциновий вагінальний крем досягли майже однакових показників виліковування при лікуванні бактеріального вагінозу. У пацієток, які отримували ці засоби, спостерігалася подібна частота вульвовагінального кандидозу після лікування, але ті, хто використовував інтравагінальні продукти, повідомляли про більшу задоволеність лікуванням (Ferris DG et al, 1995).

Вагітні жінки з бактеріальним вагінозом можуть мати підвищений ризик передчасних пологів. Автор досліджував, чи лікування метронідазолом та еритроміцином протягом другого триместру знизить частоту пологів до 37 тижнів вагітності. У 624 вагітних жінок з ризиком передчасних пологів було проведено вагінальні та цервікальні посіви та інші лабораторні тести на бактеріальний вагіноз при середньому терміні вагітності 22,9 тижні. Потім ми провели подвійну сліпу рандомізацію 2:1 для лікування метронідазолом та еритроміцином (433 жінки) або плацебо (191 жінка). Після лікування вагінальні та цервікальні тести були повторені, і другий курс лікування було проведено жінкам, у яких на той час був бактеріальний вагіноз (середній термін вагітності 27,6 тижні). Загалом 178 жінок (29 відсотків) народили дітей при терміні вагітності менше 37 тижнів. Вісім жінок були втрачені зі спостереження. В решті групи у 110 з 426 жінок, яким призначали метронідазол та еритроміцин (26 відсотків), народили

передчасно, порівняно з 68 зі 190 жінок, яким призначали плацебо (36 відсотків, $P = 0,01$). Однак зв'язок між досліджуваним лікуванням та нижчими показниками передчасних пологів спостерігався лише серед 258 жінок з бактеріальним вагінозом (частота передчасних пологів: 31 відсоток при лікуванні проти 49 відсотків при плацебо; $P = 0,006$). З 358 жінок, у яких не було бактеріального вагінозу під час первинного обстеження, 22 відсотки тих, кому призначали метронідазол та еритроміцин, і 25 відсотків тих, кому призначали плацебо, народили передчасно ($P = 0,55$). Нижчий рівень передчасних пологів серед жінок з бактеріальним вагінозом, які були призначені для дослідження, спостерігався як у жінок з групи ризику через попередні передчасні пологи (передчасні пологи в групі лікування – 39 відсотків; та в групі плацебо – 57 відсотків; $P = 0,02$), так і у жінок, які важили менше 50 кг до вагітності (передчасні пологи в групі лікування – 14 відсотків; та в групі плацебо – 33 відсотки; $P = 0,04$). Лікування метронідазолом та еритроміцином знижувало рівень передчасних пологів у жінок з бактеріальним вагінозом та підвищувало ризик передчасних пологів (Hauth JC et al, 1995).

Нашою метою було визначити, чи знижує лікування бактеріального вагінозу метронідазолом у пацієток з передчасними пологами в передостанній вагітності внаслідок передчасних пологів або передчасного розриву плодових оболонок ризик подальших передчасних пологів. З січня 1989 року по червень 1992 року пацієнтки з одноплідною вагітністю між 13 і 20 тижнями та передчасними пологами в анамнезі під час попередньої вагітності внаслідок ідіопатичних передчасних пологів або передчасного розриву плодових оболонок пройшли скринінг на бактеріальний вагіноз. Ті, у кого був позитивний результат скринінгу, були рандомізовані для отримання 250 мг метронідазолу тричі на день протягом 7 днів або плацебо за подвійним сліпим дизайном. Дані аналізували за допомогою t-тесту Стьюдента та критерію χ^2 , а відмінності вважали значущими при $p < 0,05$. З 94 пацієток, які відповідали критеріям, 80 були включені та завершили дослідження, з яких 44 отримували метронідазол. Обидві групи були порівнянні за кількістю входжачих змінних. Порівняно з групою плацебо, пацієнтки в групі метронідазолу мали значно менше госпіталізацій з приводу передчасних пологів: 12 (27%) проти 28 (78%); передчасних пологів: вісім (18%) проти 16 (39%); пологів немовлят вагою < 2500 г: шість (14%) проти 12 (33%); та передчасного розриву плодових оболонок: дві (5%) проти 12 (33%). Лікування бактеріального вагінозу метронідазолом було ефективним у зменшенні кількості передчасних пологів у пацієток з передчасними пологами в анамнезі під час попередньої вагітності (Morales WJ et al, 1994).

Оцінити ефективність 0,75% метронідазолового вагінального гелю, розробленого з рН 4,0, для лікування бактеріального вагінозу у подвійному сліпому, плацебо-контрольованому перехресному дослідженні. Було залучено п'ятдесят три жінки з бактеріальним вагінозом (ключові клітини щонайменше 20% плюс рН піхви щонайменше 4,7, запах аміну або однорідні виділення). Жінки із супутньою інфекцією, спричиненою *Candida*, *Trichomonas*, *Chlamydia trachomatis* або *Neisseria gonorrhoea*, були виключені. П'ять грамів метронідазолового гелю або плацебо вводили інтравагінально двічі на день протягом 5 днів. Відповідь на терапію оцінювали через 4-16 днів та 1 місяць після лікування. Двадцять шість з 30 жінок (87%), які отримували метронідазол, не мали бактеріального вагінозу через 9-21 день після участі, порівняно лише з чотирма (17%) з 23 жінок, які отримували плацебо ($P < 0,001$). Жінки, які вилікувалися, спостерігалися проспективно. Пацієнтки з персистуючим бактеріальним вагінозом були переведені на метронідазоловий гель у відкритому дослідженні; бактеріальний вагіноз був ерадикований у 21 з 23 (91%) цих жінок протягом 2 тижнів спостереження. Рецидивуючий бактеріальний вагіноз розвинувся протягом 1 місяця у чотирьох (15%) з 26 жінок, які спочатку одужали після отримання метронідазолового гелю. Відповідь на терапію супроводжувалася зменшенням кількості вагінальних *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis* та *Mycoplasma hominis*. Лікування інтравагінальним метронідазоловим гелем призвело до клінічного одужання у 87% (плацебо-контрольоване дослідження) та 91% (перехресне дослідження) жінок з бактеріальним вагінозом. Частота рецидивів 15% через 1 місяць після лікування подібна до показника, зареєстрованого при пероральному метронідазолі (Hillier SL et al; 1993).

Порівняти ефективність кислотно-буферного гелю (ACIDFORM) з метронідазоловим гелем у лікуванні симптоматичного бактеріального вагінозу (БВ). Після підтвердження діагнозу БВ

відповідно до критеріїв, встановлених Ньюджемтом та Амселем, 30 невагітних жінок були включені до рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження. Жінки були випадковим чином розподілені на групи, які отримували або 5 г гелю ACIDFORM (n = 13), або 10% гель метронідазолу (n = 17) інтравагінально один раз на день протягом п'яти послідовних днів. Учасниць оцінювали під час двох подальших візитів (через 7–12 днів та 28–35 днів після лікування). Терапевтичний успіх визначався як наявність менше трьох критеріїв Амселя. Якщо під час першого або другого подальшого візиту було присутнє три або більше критеріїв, жінку виключали з дослідження та лікували метронідазолом перорально. Бали Ньюджента реєстрували під час кожного візиту, але вони не використовувалися для визначення одужання. Під час першого візиту подальшого спостереження 15 (88%) жінок у групі метронідазолу одужали порівняно з лише трьома (23%) у групі ACIDFORM ($P < 0,001$). Решта 12 жінок (10 у групі ACIDFORM та дві у групі метронідазолу) були визнані такими, що не досягли результату лікування, і отримували перорально метронідазол. Під час другого візиту подальшого спостереження у двох жінок, які отримували ACIDFORM, та шести жінок, які отримували метронідазол, спостерігався рецидивний бактеричний вагіноз. Чотири жінки в групі ACIDFORM та одна в групі метронідазолу повідомляли про епізодичне печіння та свербіж під час використання продукту. Гель ACIDFORM був значно менш ефективним, ніж гель метронідазолу у високих дозах, для лікування симптоматичного бактеріального вагінозу (Jose A. Simoes et al; 2006).

Метронідазол є препаратом вибору для лікування бактеріального вагінозу (БВ). Однак досі пероральне застосування клінічно не порівнювалося з інтравагінальним застосуванням щодо ефективності, побічних ефектів та задоволеності пацієнтів науково обґрунтованим способом. Тому це рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження було розроблено для демонстрації не меншої ефективності короткочасного інтравагінального (в/в) застосування метронідазолу (2 песарії по 1000 мг з інтервалом 24 години) порівняно з одноразовою пероральною дозою (п/о) метронідазолу (1 таблетка по 2000 мг) у 263 пацієток з БВ (подвійний фіктивний дизайн). Період спостереження становив 12 тижнів. Крім того, порівнювали кількість та тип побічних ефектів, викликаних двома режимами лікування, припускаючи кращу переносимість інтравагінального застосування. Після встановлення діагнозу бактеріального вагінозу (БВ) загалом 129 жінок (середній вік 36,2 роки) отримували перорально одноразову дозу 2 г метронідазолу, тоді як загалом 134 пацієнтки (середній вік 35,5 років) отримували інтравагінально 1 г метронідазолу щодня протягом двох послідовних днів та були включені до аналізу за протоколом. Не менша ефективність внутрішньовагінального застосування порівняно з пероральним введенням була статистично значущою: після інтравагінального застосування рівень одужання, оцінений на 8-й день після початку лікування, становив 92,5% порівняно з 89,9% після перорального застосування. Нудота була найпоширенішим побічним явищем, про яке повідомлялося у 10,2% внутрішньовагінально проти 30,4% перорально всіх випадків ($p < 0,001$), біль у животі – у 16,8% внутрішньовагінально проти 31,9% перорально. ($p < 0,01$), «металевий присмак» у 8,8% пацієток при внутрішньовенному введенні проти 17,9% пацієток при пероральному введенні ($p < 0,05$). Жінки, які отримували внутрішньовенне введення, були дуже задоволені лікуванням та відчували більше задоволення порівняно з жінками, які отримували метронідазол перорально ($p < 0,05$, аналіз наміру лікування). У цьому клінічному дослідженні інтравагінальне застосування було таким же ефективним, як і пероральне введення метронідазолу при лікуванні бактеріального вагінозу. Однак після короткочасного інтравагінального введення було зареєстровано значно менше побічних ефектів порівняно з пероральним застосуванням ($p = 0,023$), що, ймовірно, призвело до кращого дотримання пацієнтками режиму лікування (Brandt M et al; 2008).

Автор оцінив ефективність та безпеку інтравагінального метронідазолу в лікуванні бактеріального вагінозу. Демографічні дані, шкала забарвлення за Грамом та індивідуальні клінічні діагностичні критерії бактеріального вагінозу були оцінені на предмет зв'язку з терапевтичним результатом. Відповідно до прийнятих діагностичних критеріїв та сліпого методу забарвлення за Грамом для контролю якості було проведено багатоцентрове, проспективне, подвійне сліпе дослідження пацієток, рандомізованих для отримання 0,75%

гелю метронідазолу 5 г двічі на день протягом 5 днів або плацебо. Терапевтичну відповідь після завершення лікування оцінювали шляхом обстеження через 4-16 днів та знову через 28-32 дні для пацієток, які спочатку одужали. Після лікування метронідазолом 38 (78%) з 49 пацієток були спочатку одужані, порівняно з 11 (27%) з 41 пацієтки, яка отримувала плацебо ($p < 0,001$). Через місяць після лікування 31 (91%) з 34 у групі, яка спочатку одужала метронідазолом, залишилися одужаними. Побічні ефекти були рідкісними та легкими. Значні міжцентрові відмінності відзначалися для оцінки вагінальних виділень, але не для інших діагностичних критеріїв. Серед пацієток, які спочатку вилікувалися метронідазолом, середній бал за шкалою Грама становив 0,58 серед тих, у кого одужання підтримувалося, порівняно з 2,33 для тих, у кого рецидивуючий бактеріальний вагіноз розвинувся через 1 місяць після лікування ($p = 0,03$). Лікування метронідазолом було виявлено спочатку у 4 (100%) з 4 пацієток зі сперматозоїдами, виявленими при фарбуванні за Грамом, порівняно з 34 (76%) з 45 пацієток без сперматозоїдів ($p = 0,56$) та у 6 (100%) з 6 та 25 (89%) з 28 відповідно під час останнього візиту ($p = 1,0$). Внутрішньовагінальний метронідазол є ефективною, безпечною, добре переносимою та тривалою терапією бактеріального вагінозу. Характеристика вагінальних виділень, здається, є найбільш мінливим серед діагностичних критеріїв бактеріального вагінозу. Шкала за шкалою Грама може допомогти ідентифікувати пацієток, які вилікувалися рано після терапії та мають ризик рецидиву в майбутньому. Вплив сперми, здається, не впливає на ефективність інтравагінального метронідазолу (Livengood CN et al 1994).

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Метрогіл Вагінальний гель не рекомендується застосовувати дітям та людям похилого віку, оскільки безпека застосування метронідазолу для цих груп не встановлена.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Не рекомендується використовувати під час менструації.

Відомий або раніше не діагностований кандидоз може проявлятися більш вираженими симптомами під час терапії вагінальним гелем Метронідазолу та може вимагати лікування кандицидним засобом.

Метронідазол є нітроїмідазолом і повинен застосовуватися з обережністю пацієнткам з ознаками дискразії крові в анамнезі.

Як і при всіх вагінальних інфекціях, статеві акти під час інфекції та під час лікування вагінальним гелем Метронідазолу не рекомендуються.

Випадків передозування при застосуванні лікарського засобу в рекомендованих дозах не повідомлялося. Можуть виникнути лейкопенія, нейропатія, атаксія, блювання. Оскільки специфічний антидот метронідазолу невідомий, рекомендується симптоматична терапія.

Слід бути обережним при призначенні препарату вагітним жінкам та матерям, що годують грудьми.

Докази безпеки препарату Метрогіл Вагінальний гель

Порівняти ефективність гелю з кислотним буфером (ACIDFORM) з гелем метронідазолу в лікуванні симптоматичного бактеріального вагінозу (БВ). Після підтвердження діагнозу БВ відповідно до критеріїв, встановлених Ньюджентом та Амселем, 30 невагітних жінок були включені до рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження. Жінки були випадковим чином розподілені для отримання 5 г гелю ACIDFORM ($n = 13$) або 10% гелю метронідазолу ($n = 17$) інтравагінально один раз на день протягом п'яти послідовних днів. Учасниць оцінювали під час двох подальших візитів (через 7–12 днів та 28–35 днів після лікування). Терапевтичний успіх визначався як наявність менше трьох критеріїв Амселя. Якщо під час першого або другого подальшого візиту було присутнє три або більше критеріїв, жінку виключали з дослідження та лікували метронідазолом перорально. Бали Ньюджента реєстрували під час кожного візиту, але вони не використовувалися для визначення одужання. Під час першого візиту подальшого спостереження 15 (88%) жінок у групі метронідазолу одужали порівняно з лише трьома (23%) у групі ACIDFORM ($P < 0,001$). Решта 12 жінок (10 у групі ACIDFORM та дві у групі метронідазолу)

були визнані такими, що не досягли результату лікування, і отримували перорально метронідазол. Під час другого візиту подальшого спостереження у двох жінок, які отримували ACIDFORM, та шести жінок, які отримували метронідазол, спостерігався рецидивний бактеричний вагіноз. Чотири жінки в групі ACIDFORM та одна в групі метронідазолу повідомляли про епізодичне печіння та свербіж під час використання продукту. Гель ACIDFORM був значно менш ефективним, ніж гель метронідазолу у високих дозах, для лікування симптоматичного бактеріального вагінозу (Jose A. Simoes et al; 2006).

Автор оцінив ефективність та безпеку інтравагінального метронідазолу в лікуванні бактеріального вагінозу. Демографічні дані, шкала забарвлення за Грамом та індивідуальні клінічні діагностичні критерії бактеріального вагінозу були оцінені на предмет зв'язку з терапевтичним результатом. Відповідно до прийнятих діагностичних критеріїв та сліпого методу забарвлення за Грамом для контролю якості було проведено багатоцентрове, проспективне, подвійне сліпе дослідження пацієток, рандомізованих для отримання 0,75% гелю метронідазолу 5 г двічі на день протягом 5 днів або плацебо. Терапевтичну відповідь після завершення лікування оцінювали шляхом обстеження через 4-16 днів та знову через 28-32 дні для пацієток, які спочатку одужали. Після лікування метронідазолом 38 (78%) з 49 пацієток були спочатку одужані, порівняно з 11 (27%) з 41 пацієтки, яка отримувала плацебо ($p < 0,001$). Через місяць після лікування 31 (91%) з 34 у групі, яка спочатку одужала метронідазолом, залишилися одужаними. Побічні ефекти були рідкісними та легкими. Значні міжцентрові відмінності відзначалися для оцінки вагінальних виділень, але не для інших діагностичних критеріїв. Серед пацієток, які спочатку вилікувалися метронідазолом, середній бал за шкалою Грама становив 0,58 серед тих, у кого одужання підтримувалося, порівняно з 2,33 для тих, у кого рецидивуючий бактеріальний вагіноз розвинувся через 1 місяць після лікування ($p = 0,03$). Лікування метронідазолом було виявлено спочатку у 4 (100%) з 4 пацієток зі сперматозоїдами, виявленими при фарбуванні за Грамом, порівняно з 34 (76%) з 45 пацієток без сперматозоїдів ($p = 0,56$) та у 6 (100%) з 6 та 25 (89%) з 28 відповідно під час останнього візиту ($p = 1,0$). Внутрішньовагінальний метронідазол є ефективною, безпечною, добре переносимою та тривалою терапією бактеріального вагінозу. Характеристика вагінальних виділень, здається, є найбільш мінливим серед діагностичних критеріїв бактеріального вагінозу. Шкала за шкалою Грама може допомогти ідентифікувати пацієток, які вилікувалися рано після терапії та мають ризик рецидиву в майбутньому. Вплив сперми, здається, не впливає на ефективність інтравагінального метронідазолу (Livengood CH et al 1994).

Побічні реакції:

Розлади з боку сечостатевої системи: симптоматичний кандидоз, цервіцит, вагініт, свербіж, печіння та подразнення у піхві, вульві, виділення з піхви (не кандидозні), набряк вульви, часте сечовипускання. Може спричинити печіння або подразнення пеніса статевого партнера. Сеча може темніти.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: сухість або металевий присмак у роті, нудота, блювання, втрата апетиту, анорексія, спастичний біль у животі, запор, діарея. Відхилення від норми показників функції печінки, які є оборотними; холестатичний гепатит.

Розлади з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, судоми, периферична сенсорна нейропатія; дуже рідко - енцефалопатія (наприклад, сплутаність свідомості) та підгострий мозочковий синдром (атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), які можуть пройти після припинення прийому лікарського засобу.

Психічні розлади, включаючи сплутаність свідомості, галюцинації.

Розлади з боку очей: тимчасове затуманення зору (диплопія, міопія).

Розлади з боку репродуктивної системи: біль у матці.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, лейкоцитоз, агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Алергічні реакції: висип на шкірі, кропив'янка, свербіж, почервоніння шкіри, лихоманка, ангіоневротичний набряк, рідко – анафілактичний шок. Дуже рідко – випадки пустульозного висипу.

У разі виникнення будь-яких побічних ефектів лікування слід припинити.

Протипоказання

Гіперчутливість до метронідазолу або будь-яких інших допоміжних речовин лікарського засобу, а також до похідних імідазолу.

Застереження та запобіжні заходи

Уникайте контакту з очима

У разі тривалого застосування лікарського засобу необхідно контролювати показники крові. У разі лейкопенії важливо ретельно порівняти очікувану користь від продовження лікування з можливими ризиками.

Пам'ятайте про ризик погіршення неврологічного статусу у пацієнтів з тяжкими, хронічними або гострими неврологічними захворюваннями під час лікування метронідазолом. Пацієнтам зі стійкою або прогресуючою нефропатією вагінальний гель Метрогіл® слід призначати з обережністю.

При виникненні атаксії, запаморочення, галюцинацій та погіршенні неврологічного статусу пацієнта лікування цим лікарським засобом слід припинити.

Метронідазол може іммобілізувати трепонему, що призводить до хибнопозитивного тесту Нельсона.

Не вживайте алкоголь під час лікування метронідазолом (це може спричинити тахікардію, нудоту, блювання, припливи, спастичний біль в епігастральній ділянці, головний біль). Статеві стосунки слід припинити на весь курс лікування.

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобігання
Лейкопенія	У разі тривалого застосування лікарського засобу необхідно контролювати показники крові. У разі лейкопенії важливо ретельно порівняти очікувану користь від продовження лікування з можливими ризиками	Для запобігання розвитку лейкопенії необхідний постійний моніторинг показників крові.
Взаємодія з варфарином.	Метронідазол посилює антикоагулянтну дію, що призводить до подовження часу утворення протромбіну.	Пацієнтам слід уникати супутньої терапії з варфарином.
Взаємодія з фенітоїном або фенobarбіталом	У разі одночасного застосування з метронідазолом антимікробна активність останнього знижується. Причиною є прискорений метаболізм метронідазолу.	Пацієнту слід уникати супутньої терапії з фенobarбіталом.
Взаємодія з дисульфідрамом	Супутнє застосування підвищує токсичність препаратів, що може призвести до розвитку неврологічних симптомів.	Пацієнту слід уникати супутньої терапії з дисульфідрамом.
Взаємодія з циклоспорином	Супутнє застосування ризикує підвищення рівня циклоспоринолу в сироватці крові	Пацієнту слід уникати супутньої терапії з циклоспорином. Слід ретельно контролювати рівні циклоспоринолу та креатиніну.

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо (включаючи причину, чому це вважається потенційним ризиком)
--------------	--

Гіперчутливість		Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини.
Взаємодія з циметидином	3	Пригнічує метаболізм метронідазолу, що може спричинити підвищення концентрації метронідазолу в сироватці крові.
Взаємодія з бусульфаною	3	Метронідазол може підвищувати рівень бусульфану в плазмі, що може спричинити значні токсичні ефекти бусульфану.
Взаємодія з літієм		Рівень літію в плазмі може підвищуватися при прийомі метронідазолу. Якщо супутнє застосування необхідне, рекомендується перевіряти концентрації літію, креатиніну та електролітів у плазмі.
Вживання алкоголю		Вживання алкоголю під час лікування метронідазолом може спричинити тахікардію, нудоту, блювання, припливи, спастичний біль в епігастральній ділянці, головний біль.

Відсутня інформація

Відсутня інформація	Що відомо
Прийом під час вагітності	Незважаючи на те, що при місцевому застосуванні концентрація метронідазолу в крові низька, гель метронідазолу протипоказаний протягом 1-го триместру вагітності, а у разі гострої необхідності його слід використовувати протягом 2-го та 3-го триместрів.
Застосування під годування груддю	Годування груддю слід припинити під час лікування препаратом

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

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів мінімізації ризиків. Усі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як використовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи, зазначені і ІМЗ, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Проблема безпеки непрофесійною/доступною мовою (медичний термін)

Не застосовно.

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

Відсутній новий план розвитку.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни до Плану управління ризиками з часом.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно