

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ГАЙНЕКС®, супозиторії вагінальні	МЕТРОНІДАЗОЛ / МІКОНАЗОЛ (METRONIDAZOLE / MICONAZOLE)
ГАЙНЕКС® ФОРТЕ, супозиторії вагінальні	

VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Кандидозний вульвовагініт – інфекційне ураження слизової вульви і піхви, що викликається дріжджоподібними грибами роду *Candida*. В останні роки поширеність кандидозного вульвовагініту неухильно зростає, його частота в структурі інфекційних уражень вульви і піхви становить 30–45 %. Збудником кандидозного вульвовагініту є дріжджоподібні гриби роду *Candida*, серед яких у переважній більшості випадків (85–90 %) збудником є *C. albicans*. Встановлено, що 70–75 % жінок мають принаймні один епізод кандидозного вульвовагініту протягом життя, а 50 % – повторний епізод (*Bruna Goncalves et al*). КВВ рідко зустрічається у дівчаток до настання менархе, проте до 25 років вже близько 50 % жінок, а до початку періоду менопаузи – близько 75 % жінок мають хоча б один діагностований лікарем епізод захворювання. Також відомо, що КВВ майже не зустрічається в постменопаузі, за винятком жінок, які отримують замісну гормональну терапію. КВВ виявляють у 30 % онкологічних хворих і у 64 % пацієток з різними ендокринними порушеннями.

Бактеріальний вагіноз (далі – БВ) характеризується дисбіозом мікрофлори піхви і, за даними різних авторів, частота його виявлення в гінекологічній практиці коливається від 8 до 75 %. У переважній більшості випадків він вражає жінок репродуктивного віку. За даними *В.В. Камінського* стосовно поширеності БВ в Україні, частота виявлення цього захворювання у групах планування сім'ї та серед студенток, які перебувають на обліку в студентських поліклініках, становить 17–19 %, серед пацієток клінік із лікування венеричних хвороб – 24–37 %, серед вагітних жінок – 15–37 %. У жінок зі скаргами на тривалі, стійкі до лікування патологічні виділення БВ діагностують приблизно у 95 % випадків. Рецидиви БВ протягом 1 року мають місце у 50–70 % пацієток.

Трихомонадний вагініт є однією з найпоширеніших хвороб сечостатевої системи і нині займає перше місце серед інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСПШ). Щороку в світі реєструють понад 170 млн хворих. За даними ВООЗ, щороку у світі реєструється близько 200 млн нових випадків захворювання, поширеність якого різниться залежно від регіонів, що зумовлено соціальним, економічним статусом населення, культурними, релігійними особливостями, позашлюбними статевими зв'язками. Так, за даними офіційної статистики, в Україні у 2015 р. – 62,9 випадку із вперше встановленим діагнозом трихомонозу на 100 тис. населення (для порівняння: в світі цей показник становить 142,6). Ситуацію ускладнює те, що близько 60 % пацієток страждають на захворювання в безсимптомній формі, а своєчасну медичну допомогу відповідно до доказових рекомендацій отримують менше 50 % тих, хто її потребує.

Відомо, що у 30 % випадків звернень жінок до гінекологів та дерматовенерологів з приводу гострого або загострення хронічного запалення сечостатевої системи виявляються трихомонади. Зокрема, аналіз показників захворюваності на трихомоноз у населення України за статевими та віковими показниками продемонстрував, що понад 86 % уперше виявлених випадків припадає на жінок найбільш репродуктивного віку – від 20 до 29 років.

Неспецифічний вагініт (НВ) – це інфекційно-запальне захворювання піхви і вульви, обумовлене дією умовно-патогенних мікроорганізмів (ешерихії, ентерококи, стрептококи, стафілококи тощо). НВ є одним із видів генітальної інфекції, що найчастіше виявляються у жінок репродуктивного віку, на яку страждає майже кожна п'ята пацієнтка гінекологічного профілю (19,2 %). В.Н. Серов зазначає, що у виникненні НВ мікробний фактор відіграє таку ж роль, як і стан макроорганізму і ті обставини, які змінюють його імунобіологічні властивості. До факторів ризику найчастіше відносять: порушення обміну речовин, загальні інфекційні захворювання, аліментарний фактор, хронічні стресові ситуації, токсичний вплив деяких лікарських речовин (АБ, цитостатичні препарати, антациди, глюкокортикоїди), різні екстрагенітальні захворювання, ускладнений перебіг вагітності та пологів (гестоз, наявність швів на шийці матки, перенесені ВЗОМТ, велика тривалість родового акту і безводного проміжку, часті вагінальні дослідження, велика крововтрата і неадекватність її заповнення, оперативне розродження), несприятливу санітарно-епідеміологічну обстановку в стаціонарі, особливості сексуального життя (велике число статевих партнерів, висока частота орогенітальних і ректогенітальних статевих контактів, статеві зносини під час менструації).

Одним із принципових моментів сучасного перебігу урогенітальних інфекцій є наявність мікробних асоціацій на тлі зниження локального протиінфекційного захисту. Мікст-інфекцію викликають одночасно декілька видів мікроорганізмів. Зростає сумарний вплив інфектів зі збільшенням їх вірулентності і формуванням резистентності до протимікробних препаратів, що супроводжується зміною клінічної картини, утрудненням ранньої діагностики і більшою небезпекою для організму. Це сприяє щорічному прогресивному збільшенню частоти вульвовагінітів, цервіцитів і уретритів трихомонадної етіології, які в більшості мають змішану бактеріально-грибково-трихомонадну етіологію. Змішані форми трихомоніазу в асоціаціях з іншими інфекціями спостерігаються у 89,5 % пацієнток.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Терапевтична ефективність ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте щодо лікування кандидозних вульвовагінітів, спричинених *Candida albicans*, бактеріальних вагінозів, спричинених анаеробними бактеріями та *Gardnerella vaginalis*, трихомонадних вагінітів, спричинених *Trichomonas vaginalis*, та змішаних вагінальних інфекцій обумовлена метронідазолом та міконазолом нітратом, що входять до їх складу як діючі речовини.

Метронідазол, похідна 5-нітроїмідазолу, є антибактеріальним та антипротозойним засобом. Він ефективний щодо інфекцій, спричинених анаеробними бактеріями та найпростішими, включаючи *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* та анаеробні стрептококи.

Міконазолу нітрат – місцевий протигрибковий та антибактеріальний засіб широкого спектра дії групи імідазолу. Міконазол сприяє зупинці росту грибів, спричиняє їх загибель на всіх стадіях розвитку. Крім того, наявність міконазолу з його активністю проти кокової флори деякою мірою може чинити профілактичну дію на так звану відносну резистентність трихомонад до терапії метронідазолом, яка виникає через захоплення коковою флорою піхви активної нітрогрупи метронідазолу.

Таким чином, поєднання цих лікарських засобів дозволяє комплексно впливати на широкий спектр патогенних мікроорганізмів, які викликають порушення мікрофлори, виникнення молочниці, запалення слизової оболонки піхви.

Зокрема, було проведено дослідження за участю 100 пацієнтів із клінічними ознаками вагініту. Виявлено, що застосування комбінації метронідазолу 500 мг та міконазолу 100 мг у вигляді вагінальних супозиторіїв двічі на добу протягом 14 днів призвело до успішного клінічного та лабораторного одужання у 80 % хворих на трихомоноз, у 93,4 % хворих із бактеріальним вагінозом та 84,4 % пацієнтів із кандидозним вагінітом.

Група дослідників зі Стамбула під керівництвом *E. Ozyurt* проводила роботу з оцінки ефективності комбінації метронідазолу 500 мг і міконазолу 100 мг для лікування КВВ, БВ і змішаних вагінальних інфекцій. У дослідження було включено 97 пацієток із клінічним діагнозом «вагініт», перша група з них отримувала досліджувану комбінацію, друга – тільки метронідазол (основні групи) і третя – плацебо. Кожна пацієтка щодня отримувала один супозиторій вагінально протягом 7 днів. Симптоми вагініту були усунені у 91 % обстежених пацієток, поліпшення відзначалося ще у 7 %. Частота рецидивів після курсу лікування склала 2,7 %, 3,8 % в основних групах і 16,1 % в групі плацебо. За результатами мікробіологічних досліджень, ефективність лікування змішаних інфекцій в середньому склала 86 %: для кольпіту, спричиненого трихомонадами й умовно-патогенною бактеріальною флорою – 93 %, для КВВ на тлі БВ – 73 %.

Інше дослідження, яке було проведено групою вчених під керівництвом *F. Peixoto*, оцінювало ефективність вагінальної форми препарату, що містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату, що застосовується щодня протягом 7 днів при лікуванні вагініту. У дослідженні взяли участь 92 жінки з БВ і КВВ. Клінічна ефективність склала 87,7 %, в той час як, за даними лабораторної діагностики при мікроскопії та визначення культури *C. albicans*, ефективність склала 81,8 % і 73,9 % відповідно. Ефективність терапії БВ була оцінена в 75 %, при цьому, за даними бактеріологічного дослідження, у 63,6 % жінок після санації піхви культура *Gardnerella vaginalis* не визначалась. Побічних ефектів пацієтки не відзначали.

Ще одне велике рандомізоване дослідження з оцінки високих доз інтравагінальної форми комбінації метронідазолу і міконазолу для профілактики вагінальних інфекцій у ВІЛ-негативних жінок провели *R. Scott McClelland et al.* З огляду на те, що вагінальні інфекції, викликані умовно-патогенною флорою, досить поширені, часто рецидивують і можуть збільшити ризик розвитку в жінок інфекцій, що передаються статевим шляхом, була проведена оцінка нової схеми терапії вагінітів, спрямованої на запобігання рецидивам вагінальних інфекцій. У дослідження були включені ВІЛ-негативні жінки віком 18–45 років з однією або більше вагінальними інфекціями, зокрема БВ і КВВ або кольпітом, спричиненим *Trichomonas vaginalis*. Пацієнтки отримували вагінальні супозиторії, що містять метронідазол і міконазол в дозі 750 мг і 200 мг відповідно, або плацебо. Курс лікування становив 5 ночей на місяць протягом 12 міс. Оцінка ефективності проводилася кожні 2 міс. на підставі даних бактеріоскопічного і культурального досліджень. Всього в дослідженні взяли участь 234 жінки, з них 118 склали основну групу, 116 – групу плацебо. Показано, що пацієнтки основної групи почали звертатися до гінеколога статистично значуще ($p < 0,05$) рідше, ніж жінки групи плацебо.

J. van Schalkwyk et al. аналізували раніше накопичені дані з метою дати рекомендації щодо скринінгу і лікування КВВ, БВ і трихомоніазу. Оцінювали ефективність антибіотикотерапії та терапії протигрибковими препаратами у пацієток із простими й ускладненими формами інфекцій статевих органів, а також вплив зазначених патологій на перебіг та наслідки вагітності. Використовувалися дані систематичних оглядів, рандомізованих контрольних клінічних досліджень. Було встановлено, що КВВ вражає 75 % жінок хоча б один раз у житті. З метою лікування використовували місцеві лікарські форми й оральні протигрибкові препарати азольної групи, які були однаково ефективні. Трихомонадний кольпіт, інфекція, що передається статевим шляхом, викликана *Trichomonas vaginalis*, зустрічалася достовірно рідше, ніж КВВ, при цьому вимагала обов'язкового проведення терапії. Застосовували препарати метронідазолу в дозуванні 500 мг, добова доза 2 г/добу. Ефективність терапії склала 88 % для трихомоніазу при тривалості курсу лікування 7 днів. Спільне лікування разом зі статевим партнером підвищувало швидкість одужання. Для терапії БВ із клінічними проявами було досить 7-денного курсу лікування. Більш тривалі курси терапії БВ були рекомендовані жінкам з частими рецидивами (більше 4 разів на рік).

Ще одне пілотне клінічне дослідження, проведене *T.J. Aguin et al.*, присвячене застосуванню вагінальної форми метронідазолу в поєднанні з міконазолом у високих дозах при рецидивуючому БВ. Робота включала 43 жінки з симптоматичним рецидивуючим БВ. Автори порівнювали 2 дози: 500 мг і 750 мг метронідазолу, в поєднанні з міконазолом або без нього. Препарати

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 2.2	Гайнекс® супозиторії вагінальні
		Гайнекс® Форте супозиторії вагінальні

застосовувалися інтравагінально протягом 7 днів. Результати оцінювали після контрольних бактеріоскопічного і культурального досліджень, які проводилися тричі в періоди від 3 до 7 днів, від 30 до 35 днів і від 60 до 70 днів. Ефективність терапії незалежно від складу компонентів лікування склала 92,6 % вже на 2 візиті, 62,1 % на 3 візиті й 51,4 % на 4 візиті. На 2 візиті статистично значущої різниці показників клінічної ефективності між пацієнтками, які отримували метронідазол в дозі 750 мг і 500 мг в поєднанні з міконазолом, отримано не було – ефективність оцінювалася як 90,5 % і 85 % відповідно. На 3 візиті з достовірною ймовірністю спостерігалася значне поліпшення показників клінічної ефективності у пацієнток, які отримували метронідазол 750 мг у поєднанні з міконазолом (78,9 %), в порівнянні з тими, хто отримував меншу дозу метронідазолу (500 мг) в поєднанні з міконазолом (44,4 %). На 4 візиті зберігалася достовірна різниця між цими групами пацієнток – 68,4 % проти 33,3 %.

У дослідженні з оцінки ефективності різних варіантів локальної терапії пацієнток зі змішаною формою вагінального дисбіозу, які планують вагітність, брали участь 123 жінки зі змішаною формою вагінального дисбіозу, у яких після закінчення курсу лікування протягом 6 міс. відбулося зачаття з подальшим виношуванням і народженням дитини. Порівняння проводили в групах, які отримували метронідазол і міконазол, монопрепарати (антибактеріальний і протигрибковий) і комплексний препарат, що містить антибактеріальний, протигрибковий і протизапальний компоненти. При оцінці ефективності лікування враховували клінічну динаміку захворювання; дані бактеріоскопії виділень з цервікального каналу і піхви, ПЦР з детекцією результатів у режимі реального часу для визначення збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом; результати рН-метрії вагінального вмісту (кольпотест). Після закінчення терапії у всіх групах було відзначено достовірне зниження частоти скарг, які пацієнтки висували до початку лікування. При цьому в групі з використанням комбінації метронідазолу і міконазолу нітрату суб'єктивні симптоми мали більшу тенденцію до зникнення, ніж у групах, де пацієнтки застосовували інші препарати. Показано високу ефективність комбінації метронідазолу 500 мг і міконазолу нітрату 100 мг як щодо найпростіших, так і щодо облігатних грампозитивних та грамнегативних анаеробів. Лабораторні дані підтверджували клінічну ефективність: на 5-ту добу перший ступінь чистоти вагінального мазка визначався у 87,1 % пацієнток, які отримували комбінацію метронідазолу і міконазолу нітрату. Зроблено висновок про те, що така комбінація діючих речовин для терапії змішаних форм вагінального дисбіозу оптимальна за всіма показниками і може бути рекомендована з метою санації уrogenітального тракту при підготовці до зачаття.

Т.Ю. Пестрикова і співавт. у статті про сучасні підходи до верифікації діагнозу БВ і тактики ведення показали, що комбінація метронідазолу і міконазолу ефективна при лікуванні БВ, КВВ і змішаних вагінальних інфекцій. Результати численних досліджень саме такої комбінації підтверджують її ефективність при БВ і вагінітах змішаної етіології та дозволяють рекомендувати препарати з цією комбінацією діючих речовин навіть при ускладнених формах запальних захворювань жіночих статевих органів. Клінічно доведено, що після курсу терапії метронідазолом у поєднанні з міконазолом не розвивалося резистентності до терапії і не виникало рецидивів захворювання, а також спостерігалася тривале збереження нормоценозу піхви.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Не встановлено даних щодо безпеки та ефективності інтравагінального застосування комбінації «метронідазол+міконазол» у жінок у II та III триместрі вагітності.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції підвищеної чутливості. <i>(Реакції гіперчутливості).</i>	Застосування ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте, особливо в осіб із відомою підвищеною чутливістю до будь-якої з діючих речовин препаратів або до їх похідних, може супроводжуватися виникненням ПР з боку імунної системи у вигляді реакцій підвищеної чутливості, алергічних реакцій, ангіоневротичного набряку, кропив'янки, лихоманки, анафілактичного шоку.	Не слід застосовувати ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте при наявності підвищеної чутливості до метронідазолу, міконазолу нітрату або до їх похідних. При появі будь-яких клінічних проявів алергічних реакцій (свербіж, висипи, які можуть супроводжуватися пропасницею, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок тощо) застосування ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте слід негайно припинити та звернутись за консультацією до лікаря.
Подразнення слизової оболонки піхви <i>(Реакції у місці застосування препарату).</i>	Застосування ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте може супроводжуватись виникненням побічних реакцій внаслідок місцевої дії препарату (свербіж, печіння і подразнення піхви).	Слід дотримуватися рекомендацій щодо застосування ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте. У разі появи ознак або симптомів подразнення піхви під час застосування препарату слід негайно звернутися за консультацією до лікаря.
Серйозні побічні реакції з боку шкіри. <i>(Серйозні побічні реакції з боку шкіри – синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема)).</i>	Застосування ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте, може супроводжуватися виникненням серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема.	Не слід застосовувати ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте при наявності підвищеної чутливості до метронідазолу, міконазолу або до їх похідних. У разі появи будь-яких реакцій на шкірі та/або слизових оболонках застосування препарату слід негайно припинити та відразу звернутися за консультацією до лікаря.
Побічні реакції, обумовлені системною дією препарату.	Застосування ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте може супроводжуватись виникненням побічних реакцій, обумовлених системною дією препарату (порушення з боку	Слід дотримуватися рекомендацій щодо застосування ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте. У разі появи будь-яких побічних реакцій, в тому числі обумовлених системною дією

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 2.2	Гайнекс® супозиторії вагінальні Гайнекс® Форте супозиторії вагінальні
	крові та лімфатичної системи, нервової системи, імунної системи, органів зору, опорно-рухового апарату і сполучної тканини, органів сечовипускання, шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи, реакції з боку шкіри та підшкірної клітковини, порушення психіки).	діючих речовин препарату, слід негайно звернутися за консультацією до лікаря.
Ураження печінки. <i>(Застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки).</i>	У пацієнтів із синдромом Коккейна спостерігалися випадки швидкого розвитку гострої печінкової недостатності, зокрема з летальним наслідком, при прийомі препаратів, що містять метронідазол, призначених для системного застосування. При застосуванні ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте 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.	Слід дотримуватися рекомендацій щодо застосування ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте. Пацієнтам із синдромом Коккейна метронідазол не слід застосовувати за винятком випадків, коли вважається, що користь переважає ризик, та лише за умови відсутності будь-якого альтернативного лікування. Аналізи функції печінки необхідно проводити безпосередньо до початку застосування препарату, протягом його застосування та після завершення лікування препаратом до моменту повернення показників функції печінки до норми або до початкового стану. У разі появи ознак або симптомів, що пов'язані із ураженням печінки, застосування препарату слід негайно припинити та звернутися за консультацією до лікаря.
Наслідки одночасного застосування препаратів із алкоголем або лікарськими засобами, включаючи дисульфірам. <i>(Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем або лікарськими засобами, включаючи дисульфірам).</i>	Одночасне застосування метронідазолу, однієї із діючих речовин ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте, з алкоголем або дисульфірамом може супроводжуватися виникненням негативних наслідків, обумовлених антабусним ефектом (гарячі припливи, еритема, блювання, тахікардія) та гострими мінущими розладами з маренням.	Не слід застосовувати ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте з дисульфірамом та алкоголем (під час лікування та протягом принаймні ще одного дня після його закінчення). У разі необхідності місцевого (вагінального) застосування метронідазолу одночасно із іншими препаратами, включаючи перелічені вище, слід проконсультуватися із лікарем.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 2.2	Гайнекс® супозиторії вагінальні
		Гайнекс® Форте супозиторії вагінальні
Наслідки одночасного застосування препаратів з антикоагулянтами. (Реакції клінічно значущих взаємодій із антикоагулянтами).	При одночасному застосуванні метронідазолу, однієї із діючих речовин ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте, з пероральними антикоагулянтами, ефекти останніх посилюються, що може супроводжуватися підвищеним ризиком геморагічних ускладнень.	При одночасному застосуванні ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте з пероральними антикоагулянтами слід частіше контролювати рівні протромбіну та здійснювати нагляд за рівнями МНВ (міжнародного нормалізованого відношення). Також слід коригувати дози перорального антикоагулянту під час прийому метронідазолу та протягом 8 днів після його відміни.
Ураження центральної та периферичної нервової системи. (Серйозні побічні реакції з боку нервової системи, включаючи судоми).	Застосування метронідазолу, однієї із діючих речовин ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте, може супроводжуватися виникненням серйозних побічних реакцій з боку центральної та/або периферичної нервової системи (асептичний менінгіт, мозочковий синдром, енцефалопатія, центральна або периферична нейропатія).	Необхідно уникати застосування ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте у пацієнток з тяжкими хронічними 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.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Ризик випадкового перорального застосування.	ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте слід застосовувати виключно інтравагінально. При випадковому проковтуванні може виникнути потреба у промиванні шлунка через загрозу негативних наслідків, пов'язаних із передозуванням препарату.
Безпека застосування у І триместрі вагітності.	Оскільки недостатньо даних щодо відсутності негативного впливу на плід та розвиток новонароджених при інтравагінальному застосуванні супозиторіїв, що містять метронідазол та міконазол, жінкам у І триместрі вагітності застосування ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте протипоказане.
Безпека застосування у жінок, які годують груддю.	Метронідазол, одна із діючих речовин ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте, проникає у грудне молоко. Тому під час застосування препаратів слід припинити годування груддю. Годування груддю можна відновити через 1–2 доби після закінчення лікування.

Гайнекс® / Гайнекс® Форте_26.01.2024

ЗАГАЛЬНОДОСТУПНО

Сторінка 7 із 12

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 2.2	Гайнекс® супозиторії вагінальні
		Гайнекс® Форте супозиторії вагінальні

Одночасне застосування з латексними контрацептивами (презервативи та діафрагми).	Одночасне застосування ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте з латексними та гумовими контрацептивами (такими як презерватив та діафрагма) може спричинити пошкодження останніх, тому ефективність цих контрацептивів може знижуватися. Вказаний ефект є тимчасовим і може виникати тільки під час лікування.
--	--

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека застосування у II та III триместрі вагітності.	Недостатньо даних щодо безпеки інтравагінального застосування супозиторіїв, що містять метронідазол та міконазол, жінками у II та III триместрі вагітності. Слід застосовувати ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте лише у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

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

У ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте є ІМЗ, що містять інформацію про застосування препаратів, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цих документах, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Ці препарати не мають 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 Гайнекс®/Гайнекс® Форте у післяреєстраційному періоді. Також заявник не планує проводити досліджень ефективності препарату за власною ініціативою.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментарі
1.0	07/11/2017	Важливі ідентифіковані ризики. 1. Реакції гіперчутливості. 2. Реакції у місці застосування препарату. 3. Побічні реакції, обумовлені системною дією препарату. 4. Застосування у пацієнок із тяжкими порушеннями функції печінки. 5. Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем, дисульфірамом та пероральними антикоагулянтами. 6. Судоми.	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Гайнекс® був сформований заявником на підставі чинної на момент генерації ПУР інформації з безпеки застосування комбінації «метронідазол+міконазол».

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна		ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 2.2	Гайнекс® супозиторії вагінальні Гайнекс® Форте супозиторії вагінальні
		Важливі потенційні ризики. 1. Ризик випадкового перорального застосування. 2. Безпека застосування у I триместрі вагітності. 3. Безпека застосування у жінок, які годують груддю. 4. Одночасне застосування з латексними контрацептивами (презервативи та діафрагми). Відсутня інформація. 1. Безпека застосування у II та III триместрі вагітності.	ПУР був наданий після завершення процедури реєстрації (наказ МОЗ України від 20.09.2017 № 1116) у рамках виконаного зобов'язання заявника, що стало умовою видачі посвідчення про реєстрацію.
1.0	07/11/2017	Важливі ідентифіковані ризики. 1. Реакції гіперчутливості. 2. Реакції у місці застосування препарату. 3. Побічні реакції, обумовлені системною дією препарату. 4. Застосування у пацієток із тяжкими порушеннями функції печінки. 5. Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем, дисульфірамом та пероральними антикоагулянтами. 6. Судоми. Важливі потенційні ризики. 1. Ризик випадкового перорального застосування. 2. Безпека застосування у I триместрі вагітності. 3. Безпека застосування у жінок, які годують груддю. 4. Одночасне застосування з латексними контрацептивами (презервативи та діафрагми). Відсутня інформація. 1. Безпека застосування у II та III триместрі вагітності.	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для Гайнекс® Форте був сформований заявником на підставі чинної на момент генерації ПУР інформації з безпеки застосування комбінації «метронідазол+міконазол». ПУР був наданий після завершення процедури реєстрації (наказ МОЗ України від 20.09.2017 № 1116) у рамках виконаного зобов'язання заявника, що стало умовою видачі посвідчення про реєстрацію.
1.1	17/05/2018	Важливі ідентифіковані ризики. 1. Реакції гіперчутливості. 2. Реакції у місці застосування препарату. 3. Побічні реакції, обумовлені системною дією препарату. 4. Застосування у пацієток із тяжкими порушеннями функції печінки. 5. Реакції клінічно значущих взаємодій із	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Гайнекс® не змінювався. Оновлення версії ПУР зроблено в рамках процедури

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна		ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 2.2		Гайнекс® супозиторії вагінальні	
				Гайнекс® Форте супозиторії вагінальні	
		алкоголем, дисульфірамом та пероральними антикоагулянтами. 6. Судоми. Важливі потенційні ризики. 1. Ризик випадкового перорального застосування. 2. Безпека застосування у I триместрі вагітності. 3. Безпека застосування у жінок, які годують груддю. 4. Одночасне застосування з латексними контрацептивами (презервативи та діафрагми). Відсутня інформація. 1. Безпека застосування у II та III триместрі вагітності.		внесення змін до реєстраційних матеріалів, що було умовою видачі посвідчення про реєстрацію. Версію ПУР затверджено Наказом МОЗ України № 1504 від 16.08.2018.	
1.1	17/05/2018	Важливі ідентифіковані ризики. 1. Реакції гіперчутливості. 2. Реакції у місці застосування препарату. 3. Побічні реакції, обумовлені системною дією препарату. 4. Застосування у пацієнток із тяжкими порушеннями функції печінки. 5. Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем, дисульфірамом та пероральними антикоагулянтами. 6. Судоми. Важливі потенційні ризики. 1. Ризик випадкового перорального застосування. 2. Безпека застосування у I триместрі вагітності. 3. Безпека застосування у жінок, які годують груддю. 4. Одночасне застосування з латексними контрацептивами (презервативи та діафрагми). Відсутня інформація. 1. Безпека застосування у II та III триместрі вагітності.		Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Гайнекс® Форте не змінювався. Оновлення версії ПУР зроблено в рамках процедури внесення змін до реєстраційних матеріалів, що було умовою видачі посвідчення про реєстрацію. Версію ПУР затверджено Наказом МОЗ України № 1504 від 16.08.2018.	
2.0	21/10/2021	Важливі ідентифіковані ризики. 1. Реакції гіперчутливості. 2. Реакції у місці застосування препарату. 3. Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона,		Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс®	

Гайнекс® / Гайнекс® Форте_26.01.2024

ЗАГАЛЬНОДОСТУПНО

Сторінка 10 із 12

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна		ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 2.2	Гайнекс® супозиторії вагінальні Гайнекс® Форте супозиторії вагінальні
		токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема). - Побічні реакції, обумовлені системною дією препарату. - Застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки. - Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем або лікарськими засобами, включаючи дисульфірам. - Реакції клінічно значущих взаємодій із антикоагулянтами. - Серйозні побічні реакції з боку нервової системи, включаючи судоми. Важливі потенційні ризики. - Ризик випадкового перорального застосування. - Безпека застосування у I триместрі вагітності. - Безпека застосування у жінок, які годують груддю. - Однотимчасне застосування з латексними контрацептивами (презервативи та діафрагми). Важлива відсутня інформація: - Безпека застосування у II та III триместрі вагітності.	Форте був оновлений (внесено уточнення та додаткову інформацію) за ініціативою заявника у рамках процедури перереєстрації на підставі чинної на момент генерації цієї версії ПУР інформації з безпеки застосування комбінації «метронідазол+міконазол». <i>(Внесені зміни виділені сірим кольором)</i> Зміни внесені у відповідні частини та додатки ПУР.
2.1	17/02/2022	Важливі ідентифіковані ризики. - Реакції гіперчутливості. - Реакції у місці застосування препарату. - Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема). - Побічні реакції, обумовлені системною дією препарату. - Застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки. - Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем або лікарськими засобами, включаючи дисульфірам. - Реакції клінічно значущих взаємодій із антикоагулянтами. - Серйозні побічні реакції з боку нервової системи, включаючи судоми. Важливі потенційні ризики. - Ризик випадкового перорального застосування. - Безпека застосування у I триместрі	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте не змінювався. Оновлення версії ПУР зроблено під час процедури перереєстрації у зв'язку із необхідністю внесення змін до проєктів оновлених ІМЗ. Зміни внесені у відповідні частини та додатки ПУР. Версію ПУР затверджено Наказом МОЗ України № 895 від 28.05.2022.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна		ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 2.2	Гайнекс® супозиторії вагінальні
			Гайнекс® Форте супозиторії вагінальні
		вагітності. 3. Безпека застосування у жінок, які годують груддю. 4. Одночасне застосування з латексними контрацептивами (презервативи та діафрагми). Відсутня інформація. 1. Безпека застосування у II та III триместрі вагітності.	
2.2	19/10/2023	Важливі ідентифіковані ризики. 1. Реакції гіперчутливості. 2. Реакції у місці застосування препарату. 3. Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема). 4. Побічні реакції, обумовлені системною дією препарату. 5. Застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки. 6. Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем або лікарськими засобами, включаючи дисульфірам. 7. Реакції клінічно значущих взаємодій із антикоагулянтами. 8. Серйозні побічні реакції з боку нервової системи, включаючи судоми. Важливі потенційні ризики. 1. Ризик випадкового перорального застосування. 2. Безпека застосування у I триместрі вагітності. 3. Безпека застосування у жінок, які годують груддю. 4. Одночасне застосування з латексними контрацептивами (презервативи та діафрагми). Важлива відсутня інформація: 1. Безпека застосування у II та III триместрі вагітності.	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Гайнекс®/Гайнекс® Форте не змінювався. Оновлення версії ПУР зроблено в рамках процедури внесення змін з безпеки* до реєстраційних матеріалів (ІМЗ/ПУР). Примітка. *Джерело нової інформації з безпеки застосування метронідазолу: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDh_pressreleases/2022/CMDh_press_release_-_October_2022.pdf Зміни внесені у відповідні частини та додатки ПУР.