

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІСТОЛ®

(MISTOL®)

Склад:

діюча речовина: метронідазол (metronidazole);

1 супозиторій містить метронідазолу 500 мг;

допоміжна речовина: твердий жир.

Лікарська форма. Супозиторії вагінальні.

Основні фізико-хімічні властивості: супозиторії від білого до світло-жовтого кольору, торпедоподібної форми.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології.

Код АТХ G01A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метронідазол належить до нітро-5-імідазолів і має широкий спектр дії. Граничними концентраціями, які дозволяють відрізнити чутливі штами (S) від штамів з помірною чутливістю, а штами з помірною чутливістю – від резистентних штамів (R), є: $S \leq 4$ мг/л і $R > 4$ мг/л.

До препарату чутливі: *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas*, *Bilophila*, *Helicobacter pylori*, *Prevotella spp.*, *Veillonella*. Метронідазол стримує розвиток найпростіших: *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* (*Lamblia intestinalis*), *Entamoeba histolytica*. До препарату непостійно чутливі: *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*. Нечутливі штами мікроорганізмів: *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Mobiluncus*.

Фармакокінетика.

Після вагінального введення системне проникнення є мінімальним.

Період напіввиведення з плазми становить 8-10 годин.

Зв'язування з білками плазми крові незначне (менше 20 %).

Швидка і виражена дифузія у легені, нирки, печінку, жовч, спинномозкову рідину, шкіру, слину та вагінальний секрет. Перетинає плацентарний бар'єр і екскретується в грудне молоко.

Метаболізм відбувається головним чином у печінці: утворюються два некон'юговані окислені активні метаболіти (5-30 % активності).

Екскреція – переважно нирками: 35-65 % від отриманої дози виводиться із сечею у вигляді метронідазолу і його окислених метаболітів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Місцеве лікування трихомонадного та неспецифічного вагінітів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до метронідазолу або до іншого компонента препарату.

Гіперчутливість до похідних імідазолу.

Комбінації з дисульфірамом або алкоголем (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антабусний ефект. Існує багато лікарських засобів, які запускають антабусну реакцію на алкоголь, і їхнє одночасне застосування з алкоголем не рекомендується.

Комбінації, що не рекомендуються.

Дисульфірам. Повідомляли про випадки гострих транзиторних розладів з маренням (гострий напад марення, сплутаність свідомості) у пацієнтів, які приймали одночасно метронідазол і дисульфірам.

Алкоголь (у складі напоїв або як допоміжна речовина). Не слід вживати алкогольні напої та приймати препарати, які містять спирт, під час лікування та протягом принаймні ще одного дня після його закінчення через можливе виникнення дисульфірамоподібного (антабусного ефекту) припливи, еритема, блювання, тахікардія). Слід брати до уваги час

повного виведення препарату з організму, враховуючі період його напіврозпаду, до початку вживання алкогольних напоїв або прийому лікарських засобів, які містять спирт.

Бусульфан. Метронідазол може підвищувати рівні бусульфану у плазмі крові, що може призвести до значного токсичного впливу бусульфану.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

Пероральна терапія антикоагулянтами. Посилення ефектів пероральних антикоагулянтів та підвищення ризику геморагічних ускладнень через сповільнення їхнього метаболізму у печінці. Необхідно частіше контролювати рівні протромбіну та здійснювати нагляд за рівнями МНВ (міжнародного нормалізованого відношення). Рекомендується коригування дози перорального антикоагулянту під час прийому метронідазолу та протягом 8 днів після його відміни.

Літій. Підвищення концентрацій літію в крові, які можуть досягати токсичних рівнів, з ознаками передозування літію. Необхідно перевіряти концентрацію літію в крові та у разі необхідності провести корекцію дозування препарату літію.

Циклоспорин. Існує ризик підвищення рівнів циклоспорину в сироватці крові. Якщо препарати необхідно приймати одночасно, слід ретельно контролювати рівні циклоспорину та креатиніну.

Рифампіцин. Зниження концентрацій метронідазолу у плазмі крові внаслідок стимуляції його метаболізму в печінці рифампіцином. Під час та після лікування рифампіцином слід здійснювати клінічний моніторинг. Може бути необхідною корекція дозування метронідазолу.

Протисудомні препарати, які є індукторами ферментів (карбамазепін, фосфенітоїн, фенобарбітал, фенітоїн, примідон). Зниження концентрацій метронідазолу у плазмі крові внаслідок стимуляції його метаболізму в печінці індуктором. Під час та після лікування індуктором слід здійснювати клінічний моніторинг. Може бути необхідною корекція дозування метронідазолу.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

5-Фторурацил (тегафур, капецитадин). Зниження кліренсу 5-фторурацилу спричиняє підвищення його токсичності.

Порушення рівноваги МНВ (міжнародне нормалізоване відношення).

У пацієнтів, які отримували антибактеріальну терапію, реєструвалися чисельні випадки посилення активності пероральних антикоагулянтів. При цьому факторами ризику, що зумовлюють схильність до такого ускладнення, виступають наявність інфекції або вираженого запалення, вік пацієнта і загальний стан його здоров'я. У цих обставинах складно визначити, якою мірою на порушення рівноваги МНВ впливає сама інфекція або її лікування. Проте деякі класи антибіотиків відіграють при цьому більшу роль, зокрема: фторхінолони, макроліди, циклїни, котримоксазол і деякі цефалоспорини.

Результати лабораторних досліджень. Метронідазол здатний іммобілізувати трепонеми, що спричиняє хибнопозитивний результат тесту Нельсона.

Особливості застосування.

У пацієнтів із тяжкими, хронічними або прогресуючими захворюваннями периферичної або центральної нервової системи (ЦНС) є ризик погіршення неврологічного статусу.

У пацієнтів, які мають в анамнезі гематологічні порушення або які отримують препарат у високих дозах та/або протягом тривалого терміну, необхідно регулярно робити аналіз крові, особливо визначення кількості лейкоцитів.

У випадку тривалого лікування препаратом необхідно здійснювати нагляд за пацієнткою на предмет виникнення ознак побічних реакцій, таких як центральна або периферична нейропатія (парестезія, атаксія, запаморочення, судоми).

Пацієнтів слід повідомити, що метронідазол може забарвлювати сечу у темний колір (через активний метаболіт).

Гіперчутливість/розлади з боку шкіри та її похідних. Можуть виникнути алергічні реакції, в тому числі анафілактичний шок, які можуть бути небезпечними для життя (див. розділ «Побічні реакції»). У такому випадку необхідно відмінити лікування метронідазолом і розпочати належну терапію.

Якщо на початку лікування у пацієнта з'являється генералізована еритема та пустульозні висипи, які супроводжуються підвищенням температури тіла, слід запідозрити гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Побічні реакції»); у разі розвитку такої реакції лікування препаратом потрібно припинити, і надалі застосування метронідазолу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами протипоказане.

Із прийомом метронідазолу асоціюються гострі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса–Джонсона, синдром Лаелла, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП). Пацієнтам потрібно повідомити про симптоми таких реакцій, а також слід проводити ретельний моніторинг шкіри.

При появі у пацієнта симптомів синдрому Стівенса–Джонсона, синдрому Лаелла (наприклад, поступова поява висипів та шкірних пухирів або уражень слизової оболонки) або генералізованої еритеми із пустульозними висипами, які супроводжуються підвищенням температури тіла, лікування препаратом потрібно припинити, а надалі застосування метронідазолу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами протипоказане.

Розлади з боку центральної нервової системи. У разі появи симптомів, характерних для енцефалопатії або мозочкового синдрому (див. розділ «Побічні реакції»), лікування пацієнтки потрібно негайно переглянути, а застосування метронідазолу припинити.

Про випадки розвитку енцефалопатії повідомляли в рамках післяреєстраційного нагляду за препаратом. Крім цього, спостерігалися випадки змін на МРТ, пов'язаних з енцефалопатією (див. розділ «Побічні реакції»). Ділянки уражень найчастіше локалізуються в мозочку (особливо в зубчастому ядрі) та у валику мозолистого тіла. У

більшості випадків енцефалопатія та зміни на МРТ зникали після припинення лікування препаратом. Дуже рідко були повідомлення про летальні випадки.

Слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів щодо можливих ознак енцефалопатії або щодо загострення симптомів у разі наявності розладів з боку ЦНС.

У разі розвитку асептичного менінгіту під час лікування препаратом повторне призначення метронідазолу не рекомендується, а для пацієнтів із серйозним інфекційним захворюванням потрібно провести повторну оцінку співвідношення користь/ризик.

Розлади з боку периферичної нервової системи. Слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів щодо можливих ознак периферичної нейропатії, особливо при довготривалому лікуванні препаратом або у разі наявності тяжкої, хронічної або прогресуючої периферичної нейропатії.

Розлади з боку психіки. Після застосування першої дози препарату у пацієнтів можуть виникнути психотичні реакції, в тому числі поведінка самопошкодження, особливо при наявності в анамнезі психічних розладів (див. розділ «Побічні реакції»). У цьому випадку потрібно припинити лікування метронідазолом, повідомити лікаря та негайно вжити відповідні лікувальні заходи.

Гематологічні ефекти. У пацієнтів з наявністю в анамнезі розладів з боку системи крові та у пацієнтів, які отримують препарат у високих дозах та/або впродовж тривалого періоду часу, потрібно регулярно проводити аналіз крові, особливо контроль кількості лейкоцитів.

Продовження лікування препаратом у пацієнтів із лейкопенією залежить від того, наскільки серйозним є інфекційне захворювання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Одночасне застосування метронідазолу та алкоголю не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування метронідазолу та бусульфану не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування метронідазолу та дисульфіраму не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші види взаємодій. Максимальна тривалість лікування метронідазолом не повинна перевищувати 10 днів, а кількість курсів лікування – 2–3 на рік.

Застосування супозиторіїв при використанні презервативів або діафрагм підвищує ризик розриву латексу.

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. Пацієнтам цієї групи метронідазол слід застосовувати після проведення ретельного оцінювання

співвідношення користь/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. Якщо під час застосування препарату аналізи функції печінки демонструють помітно підвищені показники, то застосування препарату слід припинити.

Пацієнтам із синдромом Коккейна слід порекомендувати у випадку появи будь-яких симптомів можливого порушення функції печінки негайно повідомити про це своєму лікарю та припинити прийом метронідазолу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дослідження на тваринах не продемонстрували тератогенного ефекту. Оскільки тератогенний ефект не спостерігається у тварин, не очікується виникнення мальформацій у людини. Результати чисельних клінічних досліджень не свідчать про наявність специфічних тератогенних або фетотоксичних ефектів, пов'язаних із метронідазолом. Проте відсутність такого ризику може бути підтверджена лише епідеміологічними дослідженнями. У зв'язку з цим у період вагітності метронідазол можна призначати лише у разі необхідності.

Годування груддю.

Метронідазол екскретується у грудне молоко. У зв'язку з цим необхідно уникати застосування цього лікарського засобу у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтів потрібно попередити про ризик виникнення запаморочення, сплутаності свідомості, галюцинацій, судом та розладів зору. У разі появи таких симптомів пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат дозволяється застосовувати для лікування тільки дорослих пацієнток.

Вагінальний супозиторій слід вводити глибоко у піхву.

Показання	Разова доза	Кратність прийому	Тривалість лікування	Одночасний прийом із таблетованими формами метронідазолу
Трихомонадний вагініт	1 вагінальний супозиторій	1 раз на добу	10 днів	Є необхідним
Неспецифічні вагініти			7 днів	Застосовується у разі необхідності

Абсолютно необхідним є одночасне лікування статевого партнера пацієнтки, навіть у разі відсутності у нього симптомів інфекції.

Максимальна тривалість лікування препаратом Містол® не повинна перевищувати 10 днів, а кількість курсів лікування – 2-3 на рік.

Діти.

Препарат протипоказано застосовувати для лікування дітей.

Передозування.

Пероральний прийом метронідазолу у дозі до 12 г був зафіксований при спробі суїциду та внаслідок випадкового передозування. Може спостерігатися лейкопенія, нейропатія, атаксія, блювання, легка дезорієнтація.

Лікування. Оскільки специфічний антидот метронідазолу невідомий, рекомендовано проводити симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

З боку травного тракту: незначні розлади шлунково-кишкового тракту (біль в епігастрії, нудота, блювання, діарея), запалення слизової оболонки ротової порожнини, глосит із сухістю у роті, стоматит, смакові розлади (металевий присмак у роті), анорексія, зміна кольору або зміна зовнішнього вигляду язика (мікоз), обкладений язик, панкреатит, що має оборотний характер.

З боку шкіри та її похідних: припливи з гіперемією, свербіж, висипи, які можуть супроводжуватися пропасницею, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок (див. розділ «Особливості застосування»), дуже рідкісні випадки гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (див. розділ «Особливості застосування»), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), фіксована токсикодермія, синдром Стівенса-Джонсона та мультиформна еритема.

З боку нервової системи: периферична сенсорна нейропатія; головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості, судоми, атаксія, сонливість; енцефалопатія*, підгострий мозочковий

синдром**, асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки: галюцинації; психотичні реакції з параноєю і/або делірієм, які в поодиноких випадках можуть супроводжуватися думками суїцидального характеру або спробами суїциду (див. розділ «Особливості застосування»); депресивний настрій.

З боку органів зору: тимчасові порушення зору (наприклад диплопія, міопія, порушення чіткості зору, зниження гостроти зору, зміни у сприйнятті кольорів); оптична нейропатія/неврит.

Гематологічні розлади: агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія та лейкопенія.

Гепатобіліарні розлади: підвищення рівнів печінкових ферментів (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), лужна фосфатаза); гострий холестатичний або змішаний гепатит; гепатоцелюлярне ураження печінки (інколи з появою жовтяниці); гепатоцелюлярна недостатність (може призводити до ускладнень, які вимагають трансплантації печінки).

З боку органів слуху та рівноваги: порушення слуху, втрата слуху (включаючи нейросенсорний тип); дзвін у вухах.

З боку опорно-рухового апарату і сполучної тканини: міалгія, артралгія.

Інші побічні реакції: підвищення температури тіла, забарвлення сечі у червоно-коричневий колір (що зумовлено пігментами, які є продуктом метаболізму метронідазолу).

* Клінічні прояви енцефалопатії (сплутаність свідомості, підвищення температури тіла, підвищена чутливість до світла, кривошия, галюцинації, параліч, розлади зору та руху) можуть супроводжуватись оборотними змінами на МРТ та минати після припинення прийому препарату. Дуже рідко повідомляли про летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»).

** Клінічні прояви підгострого мозочкового синдрому (атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор) можуть минати після припинення прийому препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про всі підозрювані побічні реакції через національну систему звітності та заявнику через форму зворотного зв'язку на вебсайті:

<https://kusum.ua/pharmacovigilance/>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 супозиторіїв у стрипі. По 2 стрипи у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

Kusum Healthcare PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.