

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Торгова назва: МЕТРОНІДАЗОЛ, розчин для інфузій 0,5 % по 100 мл у пляшках.

МНН: Metronidazole

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Метронідазол застосовується у всіх вікових групах. Показанням для цього лікарського засобу є лікування та профілактика інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до метронідазолу (в основному анаеробними бактеріями).

Анаеробна інфекція викликається анаеробними бактеріями, тобто мікрофлорою, яка існує в безкисневому середовищі. Її збудниками є як клостридіальні (утворюють спори) мікроорганізми, так і неклостридіальні (які не утворюють спор) — бактероїди, пептострептококи, фузобактерії. При гострих гнійних захворюваннях частота виділення неклостридіальних бактерій коливається від 40 до 95 % в залежності від характеру та локалізації патологічного процесу.

У зв'язку з тим, що неспорогенні анаероби є частиною нормальної мікрофлори організму людини, при окремих станах проявляються їх патогенні властивості, наприклад, при імунodefіциті, цукровому діабеті, крововтратах, стресах, перевтомі, алкоголізмі, тривалому вживанні кортикостероїдів та цитостатиків, онкологічних захворюваннях, поширених та тривалих хірургічних операціях.

Основною особливістю гнійно-запальних захворювань за участю неспорогенних анаеробів є їх полімікробний характер, обумовлений як анаеробними, так і аеробними мікроорганізмами (92,8–98 %).

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Головним завданням лікування інфекції є загибель мікробних клітин, як причини її розвитку — при цьому важливим є чутливість мікроорганізмів до лікарського засобу. Розповсюдженість набутої чутливості індивідуальних штамів мікроорганізмів може змінюватися залежно від регіону і часу. Визначений перелік чутливих мікроорганізмів дає можливість прогнозувати ефективність метронідазолу при інфекцій переважно викликаних анаеробними бактеріями (наприклад інфекції нервової системи, легенів, травного каналу, ЛОР-органів, кісток і суглобів, гінекологічних патологій тощо).

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Враховуючи багаторічний досвід використання метронідазолу, існує багато даних щодо переваг його застосування при лікуванні інфекцій. Однак клінічний досвід використання у літніх людей та у пацієнтів з нирковою патологією обмежений. Тому це враховується як відсутня інформація в даному ПУР.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1. Гіперчутливість (наприклад, анафілаксія, ангіоневротичний набряк, тяжкі шкірні реакції)	На сьогодні пацієнти, що сенсibiliзовані до будь якого лікарського засобу, або в анамнезі яких були анафілактичні реакції, являються групою ризику для вияву даної побічної реакції. В даний час не відомі надійні методи для прогнозування реакцій гіперчутливості.	Немає превентивних заходів, крім уникнення використання у пацієнтів з гіперчутливістю в минулому до будь-якого іншого антибіотику з групи нітроїмідазолів.
2. Дисульфірамоподібний ефект	При вживанні алкогольних напоїв в період застосування	Інструкція для медичного застосування містить

	метронідазолу зростає імовірність розвитку побічних реакцій, таких як запаморочення і нудота	застереження, що під час терапії метронідазолом слід уникати вживання алкогольних напоїв
3. Псевдомембранозний коліт	Діарея, пов'язана із застосуванням антибіотиків може виникати під час використання будь якого препарату широкого спектру дії, включаючи метронідазол.	Попереджувальні заходи для антибіотик-асоційованої діареї не відомі.
4. Пригнічення функції кісткового мозку і кровотворення	Ознаки порушення з боку системи крові, наприклад, анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, збільшення протромбінового часу (ПТЧ) можуть виникати нечасто (до 1 %)	Попереджувальні заходи не відомі. Під час терапії слід ретельно контролювати формулу крові
5. Судомні напади, міоклонус і периферична нейропатія	Для деяких антибактеріальних засобів існує властивість збуджувати центральну нервову систему (ЦНС). У пацієнтів з факторами ризику в рідкісних випадках це може призвести до судомних нападів.	Слід враховувати існування в минулому або на момент призначення захворювань та станів, які знижують судомний поріг або можуть провокувати виникнення судом, насамперед це застосування супутніх препаратів з дією на ЦНС, зловживання алкоголем або мозкові травми
6. Застосування у пацієнтів з активними або хронічними важкими захворюваннями периферичної та центральної нервової системи	Для деяких антибактеріальних засобів існує властивість збуджувати центральну нервову систему (ЦНС).	При вирішенні питання щодо терапії метронідазолом слід зважувати користь ризик окремого випадку захворювання
7. Печінкова недостатність	Безсимптомне підвищення печінкових ферментів і білірубину є одним з проявів медикаментозної гепатотоксичності. Важка гепатотоксичність зустрічається рідко. Відомо про випадки стрімкого розвитку тяжкої гепатотоксичності/ гострої печінкової недостатності, в тому числі з летальним наслідком, у пацієнтів із синдромом Коккейна.	Слід враховувати фактори ризику для посилення контролю імовірності порушення функції печінки такі як: вік, супутні захворювання печінки, супутній прийом ліків, надмірне вживання алкоголю. Пацієнтам із синдромом Коккейна рекомендовано у випадку появи будь-яких симптомів можливого порушення функції печінки негайно повідомити про це свого лікаря та припинити прийом метронідазолу
8. Подовження інтервалу QT/»torsade de pointes» при спільному застосуванні з аміодароном	Пролонгація інтервалу QT несе підвищений ризик для шлуночкових аритмій. Жінки та люди похилого віку більш схильні до даного прояву. На	Слід враховувати можливість подовження інтервалу QT та послідовних негативних ефектів внаслідок застосування супутніх препаратів.

	сьогодні немає підтверджених даних про збільшення серцево-судинних ускладнень або смертності внаслідок пролонгації QTc	
--	--	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
1. Зростання резистентності мікроорганізмів	Нечутливість мікроорганізмів до лікарських засобів спричиняється мутаціями генів, що кодують обмін активних речовин всередині мікробної клітини. Внаслідок набуття штамми мікроорганізмів резистентності, ефективність лікування зменшується або зникає. Для уникнення зменшення чутливості мікроорганізмів слід дотримуватись стратегії антибіотикотерапії, що рекомендована в регіоні.
2. Мутагенність, канцерогенність при довгостроковій терапії	У дослідженнях на тваринах було зафіксовано підвищення частоти розвитку певних пухлин у разі тривалого введення препаратів з групи нітроїмідазолів, до якої входить метронідазол.
3. Вади розвитку плода при використанні у 1-му триместрі вагітності	У дослідженнях на тваринах не було зафіксовано ознак тератогенної дії на потомство. Існують публікації про збільшення частоти виникнення вад розвитку у плода, якщо матері у період вагітності застосовували метронідазол.
4. Секреція в грудне молоко	Метронідазол проникає у грудне молоко і через те, що лікарський засіб має подовжений період напіввиведення, поновлювати грудне вигодовування рекомендовано не менше як через 2–3 дні після завершення лікування.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
1. Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю	Досвід застосування препарату у пацієнтів з нирковою недостатністю обмежений. Затримання виведення лікарських засобів нирками при порушенні їх функціонування спричиняє особливості рекомендацій стосовно терапевтичної дози.
2. Використання у літніх людей	Досвід застосування препарату у літніх пацієнтів обмежений.

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

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про те як застосовувати лікарський засіб, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків та особливих умов і обмежень для його безпечного та ефективного використання.

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

Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку

Дослідження/захід (включаючи номер дослідження)	Мета	Досліджувана проблема безпеки/ефективності	Статус	Дата надання (проміжних) заключного звіту
Відсутні	—	—	—	—

Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Проведення досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками з часом

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	23.08.19	<p>Ідентифіковані ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Гіперчутливість (наприклад, анафілаксія, ангіоневротичний набряк, тяжкі шкірні реакції) – Дисульфірамоподібний ефект – Псевдомембранозний коліт – Пригнічення функції кісткового мозку і кровотворення – Судомні напади, міоклонус і периферична нейропатія – Застосування у пацієнтів з активними або хронічними важкими захворюваннями периферичної та центральної нервової системи – Печінкова недостатність – Подовження інтервалу QT/«torsade de pointes» при спільному застосуванні з аміодароном <p>Потенційні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Зростання резистентності мікроорганізмів – Мутагенність, канцерогенність при довгостроковій терапії – Вади розвитку плода при використанні у 1-му триместрі вагітності – Секреція в грудне молоко <p>Відсутня інформація:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю – Використання у літніх людей 	—
0.2	21.04.20	Включено пропонувану редакцію ІМЗ, у відповідності до референтного ЛЗ.	Врахування рекомендацій ДЕЦ
0.3	03.06.20	Повернена попередня редакція розділів ІМЗ «Спосіб застосування та дози» та «Діти».	Врахування рекомендації ДЕЦ
1.0	09.11.20	Приведення інформації з безпеки у відповідність до інформації референтного ЛЗ.	Вимога наказу МОЗУ № 460 від 23.07.15, п. 8 розділу IV.
2.0	07.03.23	1. Оновлення інформації з безпеки інструкції для медичного застосування щодо застосування у пацієнтів з синдромом Коккейна у розділах «Особливості застосування» і «Побічні реакції».	1. Рекомендація ДП ДЕЦ МОЗ України на підставі рішення Координаційної групи з процедури взаємного визнання та децентралізованої процедури — для людини CMDh, що відбулося 11–13 жовтня 2022 року, щодо оновлення інформації з безпеки лікарських засобів, що містять метронідазол (крім зовнішнього застосування).