

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ДЕНТАГЕЛЬ®, гель для ясен
(METRONIDAZOLUM, CHLORHEXIDINE)**

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювань

Серед показань до застосування лікарського засобу ДЕНТАГЕЛЬ®, гель для ясен, зазначено:

Для лікування інфекційно-запальних захворювань пародонту та слизової оболонки ротової порожнини.

Катаральний, гіпертрофічний гінгівіт, гострий та хронічний перебіг.

Гострий виразково-некротичний гінгівіт (гінгівіт Венсана).

Генералізований пародонтит, хронічний та загострений перебіг.

Травма слизової оболонки порожнини рота, спричинена зубними протезами.

Альвеоліт (запалення лунки після видалення зуба).

Для профілактики загострень хронічного гінгівіту та пародонтиту.

Запальні захворювання ясен і пародонту є однією з основних проблем теоретичної та практичної стоматології.

Гінгівіт — запальне захворювання тканини ясен, що протікає в гострій або хронічній формі. Зазвичай захворювання викликається мікробною флорою порожнини рота. При недостатньому догляді за порожниною рота на зубах накопичується наліт, в якому розвиваються колонії мікроорганізмів, утворюється мікробна плівка. До розвитку захворювання призводять такі фактори, як куріння, механічні травми ясен, надто гаряча або холодна їжа і вода, хімічні агресивні агенти, часті і тривалі стреси, системні хронічні захворювання. У підсумку в тканині ясен виникає процес запалення.

Пародонт — це комплекс тканин, що оточують зуб: ясна, ділянка, що прилягає до кореня зуба, кістки альвеолярного відростка щелепи, зубна зв'язка, і тканини зуба.

За узагальненими даними останніх епідеміологічних досліджень незалежних експертів ВООЗ, неушкоджений пародонт виявлений лише у 2-10% пацієнтів, а запальні захворювання пародонта спостерігаються в 90-95% дорослого населення [ВООЗ, 1990] і призводять до патологічних змін у зубощелепній системі, які пов'язані з втратою зубів, у 5 разів частіше, ніж при ускладненнях карієсу [Данилевський М.Ф., Борисенко А.В., 2000].

Пародонтит - запальне захворювання тканин пародонту, що характеризується прогресуючим руйнуванням нормальної структури альвеолярного відростка щелепи.

Генералізований пародонтит (ГП) – дистрофічно-запальний процес у тканинах пародонта, який має прогресуючий, найчастіше хронічний перебіг, що у багатьох випадках приводить до важких ускладнень, крім втрати зубів - до багатофакторного патогенного впливу на організм хворого [Грудянов А.І., 1996, 1999; Іванов В.С., 1998; Вишняк Г.Н., 1999; Кирсанов А.І., Горбачова І.А., 1999]. Прогресуючий, хронічний, з частими загостреннями перебіг захворювання відбивається на загальному стані здоров'я людини, позначається на працездатності і психоемоційній сфері. Особливо ця проблема стає актуальною у пацієнтів, що мають важкі супутні хронічні захворювання (наприклад, імунокомпромісні хворі).

Масова поширеність генералізованого пародонтиту та велика частота загострень вже після проведеного комплексного лікування [Кузьміна Е.М., 1995; Данилевський Н.Ф., Борисенко А.В., 2000] обґрунтовують актуальність застосування в лікувальній практиці комбінованих антимікробних лікарських засобів (для місцевого застосування) широкого спектру дії, які придатні для самостійного використання пацієнтами, для досягнення стабілізації патологічного процесу.

Саме таким препаратом вибору для лікування та профілактики запальних захворювань ясен і пародонту є лікарський засіб ДЕНТАГЕЛЬ®, який являє собою комбінований лікарський засіб у формі гелю для ясен, що містить два добре відомих активних інгредієнти – метронідазол і хлоргексидин.

Метронідазол (*Metronidazole*) — нітроїмідазольний антибіотик, що використовується для лікування інфекцій, викликаних сприятливими патогенами, перш за все анаеробних бактерій і протозоїв. Входить до Переліку життєво важливих лікарських засобів. Для лікування захворювань пародонту та ясен використовується з 1962 року.

Хлоргексидин (*Chlorhexidine*) — речовина з антибактеріальними властивостями, використовується як антисептик. Знаходиться у переліку основних лікарських засобів списку Всесвітньої організації охорони здоров'я - Реєстрі найважливіших лікарських засобів. Хлоргексидин широко використовується як активний інгредієнт в рідинах для полоскання рота, призначений для зменшення зубного нальоту та кількості бактерій в ротовій порожнині. Було показано миттєву бактерицидну і тривалу бактериостатичну дію за рахунок поглинання поверхнею емалі зубів. Широко застосовується в медичній практиці більше 60 років.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Препарат ДЕНТАГЕЛЬ®, гель для ясен, зареєстрований згідно процедури реєстрації генеричного лікарського засобу. Референтним препаратом в Україні є МЕТРОГІЛ ДЕНТА®, що для постачання в Україну виробляється «Юнік Фармасьютикал Лабораторіз (відділення фірми Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд), Індія»

Корисні ефекти лікування препаратом ДЕНТАГЕЛЬ® приймаються як еквівалентні референтному лікарському засобу.

За даними клінічних досліджень, при лікуванні захворювань ясен і пародонту, застосування препаратів метронідазолу і хлоргексидину у формі гелю у більшості випадків при діагнозах «катаральний, гіпертрофічний гінгівіт, гострий виразково-некротичний гінгівіт» забезпечує успіх лікування (у 70 % і більше хворих).

Показник успіху лікування залежить від загального стану пацієнта та тяжкості захворювання (при діагнозах «травма слизової оболонки порожнини рота, спричинена зубними протезами, альвеоліт (запалення лунки після видалення зуба)» - показник ефективності може сягати 99% (повне одужання).

Напроти, нелікування захворювань ясен і пародонту призводить до переходу захворювання у важко виліковну хронічну форму та подальшої втрати зубів, аж до стоматологічної інвалідизації. Також, хворий у якого кровоточать ясна являє собою реальну побутову загрозу для оточуючих у інфекційному плані, а для самого хворого, у якого кровоточать ясна – це «ворота для інфекцій».

ДЕНТАГЕЛЬ® у лікарській формі «гель для ясен» має ряд суттєвих переваг перед іншими лікарськими формами – перш за все – сприйнятливність лікування пацієнтом та можливість проходження тривалого повноцінного курсу лікування в домашніх умовах, без щоденного відвідування лікувального закладу.

Дана лікарська форма забезпечує доставку активних речовин (метронідазолу і хлоргексидину) при нанесенні саме туди, де це потрібно (до уражених ділянок); при цьому обмежується загальний системний вплив активних інгредієнтів на організм, що різко знижує ймовірність випадків серйозної побічної дії (до поодиноких випадків); саме ця лікарська форма дозволяє умови відпуску - як безрецептурний лікарський засіб.

Результати опублікованих досліджень для референтного препарату, діючих речовин, та одержана власником реєстраційного посвідчення в Україні інформація про відсутність зареєстрованих випадків побічної дії при застосуванні лікарського засобу ДЕНТАГЕЛЬ®, *гель для ясен* у звітному періоді, дозволяють стверджувати, що нових ризиків виявлено не було, співвідношення користі і ризику при медичному застосуванні відповідають прийнятному профілю безпеки препарату, рутинні заходи з фармаконагляду, які викладені в Інструкції для медичного застосування – забезпечують належний рівень безпеки застосування лікарського засобу ДЕНТАГЕЛЬ®, *гель для ясен*, виробництва ПРАТ «ФІТОФАРМ».

VI 2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні невідомі дані, що стосуються переваг лікування, які невідомі Заявнику.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p>Алергічні реакції, включаючи висипання на шкірі, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк у пацієнтів із підвищеною чутливістю до метронідазолу, хлоргексидину, а також похідних нітроїмідазолу та будь-яких компонентів, що входять до складу препарату</p>	<p>Повідомлялося, що при застосуванні препарату в окремих випадках можуть спостерігатися індивідуальні реакції підвищеної чутливості, у край рідкісних випадках – ангіоневротичний набряк (описаний один випадок набряку повік, як прояв ангіоневротичної реакції). Також зазначені реакції можуть проявлятися як висипання на шкірі, свербіж, кропив'янка, та зазвичай можуть мати місце у пацієнтів із підвищеною чутливістю до метронідазолу, хлоргексидину, а також до класу речовин - похідних нітроїмідазолу та будь-яких компонентів, що входять до складу препарату.</p> <p>Пацієнти (та/або їх опікуни) зазвичай знають про схильність до алергічних реакцій та мають утримуватися від застосування (прийому) таких речовин, на які є алергія.</p> <p>При наданні своєчасної медичної допомоги згідно затверджених в Україні настанов та стандартів – небажані реакції, зазвичай, вважаються такими, що перебувають під контролем та мають зворотній характер (до повного одужання).</p>	<p>В Інструкції надано попередження про можливий розвиток «Побічні реакції»:</p> <p>«Ризик розвитку системних побічних ефектів при місцевому застосуванні невисокий, однак є випадки прояву побічних реакцій: з боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висипання на шкірі, свербіж, кропив'янку ангіоневротичний набряк, анафілаксію, включаючи анафілактичний шок. Був описаний один випадок набряку повік, як прояв ангіоневротичної реакції.</p> <p>Дані постмаркетингових досліджень.</p> <p>При оральному застосуванні хлоргексидину можливе виникнення гіперчутливості...</p> <p>При постмаркетинговому застосуванні повідомлялося про кропив'янку з набряком обличчя, губ, рота, горла та відчуттям свербіж, утруднене дихання, хрипоту, непритомність, а також алергічні реакції (анафілаксія) у порожнині рота на відкритих ранах.</p> <p>У випадку появи цих або інших небажаних ефектів слід припинити лікування та проконсультуватися з лікарем».</p> <p>У розділі «Передозування» надано попередження:</p> <p>«При передозуванні можливе посилення побічних реакцій».</p> <p>Отже, для пацієнтів, у яких виникали чи виникли уперше реакції підвищеної чутливості при прийомі активних інгредієнтів, хімічно подібних сполук чи одної з допоміжних речовин препарату, застосування препарату є протипоказаним.</p> <p>Для запобігання виникнення алергічних реакцій у хворих з відомою підвищеною чутливістю до активних інгредієнтів, хімічно подібних сполук, або до інших</p>

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
		компонентів препарату в Інструкції до медичного застосування у розділі «Протипоказання» наведено: «Підвищена чутливість до метронідазолу, хлоргексидину, а також похідних нітроїмідазолу та будь-яких компонентів, що входять до складу препарату».

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (в тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
Спазми шлунку, нудота, блювання, головний біль і припливи крові до обличчя при застосуванні препарату із вживанням алкоголю	<p>При застосуванні препарату із вживанням алкоголю існує ймовірність виникнення спазмів шлунка, нудоти, блювання, головного болю і припливів крові до обличчя.</p> <p>Паралельний прийом метронідазолу і алкоголю взаємно посилює їх метаболізм, виникає насичення механізмів метаболізації (біохімічного перетворення речовин клітинами організму) та виведення, а при певних дозах - настає отруєння, токсичне ураження печінки і всього організму.</p> <p>Крім того, метронідазол сприяє підвищеній чутливості організму до етилового спирту. Клінічно це проявляється так, що на фоні застосування метронідазолу при вживанні пацієнтом навіть невеликої кількості спиртного можуть виникнути почервоніння обличчя і активізація слиновиділення, підвищення температури і нудота, блювота і болі в животі, почастищення пульсу і головний біль.</p> <p>Поряд з цим відомо, що хронічне вживання алкоголю зменшує потенціал клітин печінки протистояти токсичній (отруйній) дії хімічних сполук (через пригнічення синтезу у клітинах печінки речовини, що має назву глутатіон та інші механізми).</p> <p>У хворих, що систематично зловживають алкоголем, як правило, наявні хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози (так звані «органімішені»). Також, нетверезі пацієнти втрачають критичність і частіше схильні до передозування (та/або неправильного застосування) препаратів і зловживання алкоголем.</p> <p>Надано відповідні застереження лікарям і пацієнтам розділі «Особливості застосування»:</p> <p>«Під час застосування препарату не можна вживати алкоголь, оскільки це може призвести до виникнення спазмів шлунка, нудоти, блювання, головного болю і припливів».</p> <p>У розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» надано попередження:</p> <p>«Алкоголь. Метронідазол спричиняє непереносимість алкоголю. Одночасний прийом алкоголю та метронідазолу може спричинити симптоми ... нудоти, Ці реакції зазвичай виникають протягом 24 годин, але можуть виникати впродовж періоду до 2 тижнів після прийому алкоголю»</p> <p>У розділі «Передозування» надано попередження:</p> <p>Випадкове або навмисне проковтування великої кількості гелю можуть призвести до загострення побічних реакцій, що</p>

Ризик	Що відомо (в тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
	<p>спершу були спричинені метронідазолом (хлоргексидин практично не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту). Ці реакції включають нудоту, блювання, запаморочення. У більш серйозних випадках можуть спостерігатися парестезія (відчуття поколювання, лоскоту, печіння шкіри людини без видимого фізичного подразнення) та судоми. В якості лікування необхідно промити шлунок та за необхідності провести симптоматичну терапію.</p>
<p>Сльозотеча, сухість слизової оболонки та нетривале почервоніння при випадковому потраплянні гелю в очі (на ділянку, близьку до очей)</p>	<p>При випадковому потраплянні гелю в очі (на ділянку, близьку до очей) відбувається подразнювальна дія препарату на слизові оболонки очей. Тому існує ймовірність виникнення слезотечі, сухості слизової оболонки та нетривале почервоніння при випадковому потраплянні гелю в очі (на ділянку, близьку до очей).</p> <p>У розділі «Особливості застосування» надано попередження: «Уникати потрапляння гелю в очі»</p> <p>У розділі «Побічні реакції» наведено: «з боку органів зору: при потраплянні гелю на ділянку, близьку до очей, може з'явитися слезотеча, сухість слизової оболонки та нетривале почервоніння».</p>
<p>Подовження часу утворення протромбіну що може призвести до подовження кровотеч, при застосуванні препарату одночасно з варфарином та іншими кумариновими антикоагулянтами</p>	<p>При застосуванні препарату одночасно з варфарином та іншими антикоагулянтами групи кумаринів існує гіпотетична ймовірність подовження часу утворення протромбіну (білку плазми крові людини і тварин, що в процесі зсідання крові перетворюється на фермент тромбін; час утворення протромбіну – це час утворення згустку фібрину в плазмі при додаванні до неї хлориду кальцію і тромбoplastину; у нормі показник дорівнює 11-15 секунд).</p> <p>Дане явище що може призвести до подовження кровотеч, (оскільки метронідазол посилює антикоагулянтну дію варфарину та інших кумаринових антикоагулянтів).</p> <p>Поряд з цим можливі ускладнення при застосуванні зазначених антикоагулянтів, у формі кровотеч, що може бути потенційно загрозливим для пацієнта також і без одночасного застосування із лікарським засобом ДЕНТАГЕЛЬ®, гель для ясен.</p> <p>У розділі інструкції «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» надано застереження: «При місцевому застосуванні у рекомендованих дозах системної взаємодії Дентагелю® з іншими лікарськими засобами не виявлено. Однак слід бути обережними призначаючи ДЕНТАГЕЛЬ® з деякими лікарськими препаратами.</p> <p>Варфарин та інші кумаринові антикоагулянти. Метронідазол посилює антикоагулянтну дію, що призводить до продовження часу утворення протромбіну».</p> <p>У розділі «Передозування» надано попередження: Випадкове або навмисне проковтування великої кількості гелю можуть призвести до загострення побічних реакцій, що спершу були спричинені метронідазолом (хлоргексидин практично не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту).</p>

Ризик	Що відомо (в тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
<p>Пониження антимікробної активності препарату через прискорений метаболізм метронідазолу при застосуванні препарату одночасно з фенобарбіталом, фенітином</p>	<p>При застосуванні препарату одночасно з фенобарбіталом, фенітином існує ймовірність пониження проти-мікробної активності препарату через прискорений метаболізм (біохімічне перетворення) метронідазолу. Можливі ускладнення як результат взаємодії лікарських засобів.</p> <p>Поряд з цим, пацієнти, що приймають препарати, що містять фенобарбітал і/або фенітин (засоби, що застосовуються при лікуванні розладів та захворювань нервової системи) можуть мати схильність до передозування або неправильного використання лікарських препаратів, не залежно від застосування лікарського засобу ДЕНТАГЕЛЬ®, гель для ясен.</p> <p>У розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» надано застереження: «При місцевому застосуванні у рекомендованих дозах системної взаємодії ДЕНТАГЕЛЮ® з іншими лікарськими засобами не виявлено. Однак слід бути обережними призначаючи ДЕНТАГЕЛЬ® з деякими лікарськими препаратами.</p> <p><u>Фенобарбітал, фенітин.</u> При одночасному застосуванні з метронідазолом знижується антимікробна активність останнього. Причина – прискорений метаболізм метронідазолу.</p> <p>У розділі «Передозування» надано попередження: Випадкове або навмисне проковтування великої кількості гелю можуть призвести до загострення побічних реакцій, що спершу були спричинені метронідазолом (хлоргексидин практично не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту).</p>
<p>Неврологічні симптоми при одночасному застосуванні препарату із дисульфірамом (через посилення токсичності препаратів).</p>	<p>Існує ймовірність розвитку симптомів впливу на нервову систему при одночасному застосуванні препарату ДЕНТАГЕЛЬ® із дисульфірамом (через взаємне посилення токсичності препаратів, пов'язане з біохімічними перетвореннями активних речовин даних препаратів у печінці).</p> <p>Пацієнти, що приймають дисульфірам (застосовується при лікуванні алкоголізму) можуть мати небажані реакції викликані безпосередньо дисульфірамом, небажаними реакціями якого є поліневрит нижніх кінцівок, неврит зорового нерву, втрата пам'яті, спутаність свідомості, астенія, головний біль, та інші (застереження про лікування /за необхідності/ під ретельним наглядом медичного працівника наявне в інструкції лікарського засобу Дисульфірам).</p> <p>Застереження наведені у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»:</p> <p><u>Дисульфірам.</u> Одночасне застосування посилює токсичність препаратів, що може призвести до розвитку неврологічних симптомів.</p> <p>У розділі «Особливості застосування» теж надано попередження: «Метронідазол не слід застосовувати одночасно з дисульфірамом, оскільки він може спричинити психотичні реакції і сплутаність свідомості.»</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування під час вагітності	Дані стосовно безпеки застосування ДЕНТАГЕЛЮ® під час вагітності відсутні, тому у розділі інструкції до медичного застосування «Застосування у період вагітності або годування груддю» наведена запобіжна інформація: Не слід застосовувати препарат у період вагітності.
Застосування під час годування груддю	Дані стосовно безпеки застосування ДЕНТАГЕЛЮ® під час годування груддю відсутні, тому запобіжна інформація наведена у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»: На період лікування препаратом слід припинити годування груддю.
Застосування дітям віком до 18 років	Внаслідок обмежених даних стосовно безпеки застосування лікарського засобу ДЕНТАГЕЛЬ® дітям до 18 років, запобіжну інформацію приведено у розділах: «Спосіб застосування та дози»: «Дорослим та дітям віком від 18 років...» «Діти»: «Не рекомендується призначати препарат дітям віком до 18 років.»

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

Для лікарського засобу ДЕНТАГЕЛЬ®, гель для ясен, є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про те як застосовувати лікарський засіб, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи з безпеки що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Даний препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Не пропонуються.

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

Не прийнятно.