Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

МЕТРОНІДАЗОЛ, таблетки по 250 мг № 10,
№ 20 (10х2) у блістерах
МНН — Metronidazole

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

1. Амебіаз.

Амебіаз - паразитарна хвороба людини, що викликається патогенними штамами E.histolytica. У країнах тропічного і субтропічного клімату захворюваність амебіазом є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я і безпосередньо пов'язана з низьким рівнем санітарії водопостачання, харчування та умов життя населення. Близько 480 млн людей є носіями E.histolytica, з них у 48 млн розвиваються коліт і позакишкові абсцеси. У країнах з помірним кліматом, в тому числі в Україні, амебіаз реєструється спорадично. У зв'язку зі зростанням припливу мігрантів з південних регіонів ближнього і далекого зарубіжжя, а також значним збільшенням туристичного потоку, в тому числі в країни жаркого клімату, частота випадків амебіазу серед громадян України може істотно збільшитися. В даний час в Україні дизентерійні амеби виявляються у 3,4 % обстежених дорослих і 1,7 % дітей.

Кишковий амебіаз, або амебна дизентерія, - найбільш часта форма інфекції.

Зараження відбувається при попаданні цист в верхній відділ товстого кишечника. При несприятливих умовах цисти перетворюються в просвітні форми і за допомогою своїх протеолітичних ферментів впроваджуються в епітеліальні клітини слизової оболонки кишечника, що супроводжується запальним процесом, утворенням виразок і формуванням ділянок некрозу. Без лікування розвивається загострення, і кишковий амебіаз набуває хронічного рецидивуючого або безперервного перебігу. Хронічний кишковий амебіаз супроводжується розладами всіх видів обміну: гіповітамінозом, виснаженням, аж до кахексії, набряками, гіпохромною анемією, ендокринопатією. У ослаблених хворих, дітей раннього віку та вагітних може розвинутися блискавична форма кишкового амебіазу з великими виразками товстої кишки, токсичним синдромом і летальним результатом.

У 40 з 100 000 інвазованих амебіазом настає летальний результат (після малярії амебіаз займає друге місце в світі за частотою летальних випадків).

2. Трихомоноз.

Трихомоноз (також — трихомоніаз) — запальне захворювання органів сечостатевої системи, яке спричинює вагінальна трихомонада (Trichomonas vaginalis).

Трихомоноз належить до найпоширеніших захворювань сечостатевої системи людини, які передаються статевим шляхом. 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.

У світі трихомоніазом страждають близько 170 млн чоловік. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті у вивченні трихомонадної інфекції, дана патологія залишається актуальною проблемою дерматовенерології, гінекології та урології. Поширеність трихомоніазу серед жінок становить 5-30 %, серед чоловіків – 10 % всіх інфекційних захворювань статевої сфери. У розвинених країнах Trichomonas vaginalis виділяють менше ніж у 15 % чоловіків з негонококковим уретритом і менш ніж у 5 % чоловіків при відсутності скарг.

Трихомонадна інфекція сприяє розвитку патології вагітності і плода. З трихомоніазом пов'язані запальні захворювання органів малого таза і безпліддя. Проблема трихомоніазу обумовлена як широкою поширеністю і багатовогнищевістю ураження сечостатевих органів, так і високою частотою важких ускладнень. У чоловіків це наявність еректильної дисфункції, безпліддя, у жінок - патологія вагітності, пологів і новонародженого, післяабортні інфекції та інфекції після кесаревого розтину, підвищення ризику розвитку раку шийки матки.

3. Неспецифічні вагініти (Бактеріальний вагіноз).

Бактеріальний вагіноз (БВ) є одним з трьох інфекційних захворювань, що найбільш часто зустрічаються в гінекології. Частота якого становить 30-35 %. Серед жінок репродуктивного віку БВ зустрічається у 21-64 %, серед вагітних - у 10-26 %, рідше захворювання виникає у жінок в менопаузі, і дуже рідко - у дітей.

За статистикою, 1/3 частина жінок, які перебувають у репродуктивному віці, стикаються з цими недугами, що обумовлено збільшенням числа інфекцій, що передаються статевим шляхом, негативною екологічною ситуацією, зниженням імунітету, недотриманням гігієнічних вимог.

Вагініти часто стають причиною зниження у жінки сексуальної активності, нерідко негативним чином впливають на її психоемоційний стан, викликають дискомфорт і знижують якість життя. Вагініти здатні негативно впливати на здоров'я жінки, особливо на стан репродуктивної системи. При відсутності належного адекватного лікування вагініти можуть викликати ускладнення різного характеру, аж до хронічних болів і безпліддя. Всі вагініти лікуються медикаментозними засобами, після обстеження у лікаря.

4. Лямбліоз.

Лямбліоз - захворювання, що викликається найпростішими мікроорганізмами лямбліями. Це одна з найпоширеніших хвороб, що викликаються найпростішими. Особливо поширений лямбліоз в країнах з жарким кліматом, проте і для України він має величезну актуальність. За статистикою близько 10 % дорослих людей є носіями лямблій, серед дітей це число доходить до 40 %, а в деяких дитячих колективах - до 70 %. Виражені симптоми лямбліозу реєструються у 30-40 тисяч осіб на рік в Україні і у 500 мільйонів чоловік - в світі.

Найбільш часті симптоми лямбліозу при первинній інфекції - нудота, анорексія, здуття кишечника і бурчання в животі. Стілець смердючий, жироподібний, пінистий; можливі блювота, переймоподібні болі в епігастральній ділянці. Ця форма лямбліозу в гігієнічних умовах купірується протягом декількох днів, добре піддається терапії, але без специфічного лікування може набувати затяжного перебігу. У деяких людей є схильність до повторного інфікування і персистуючого лямбліозу. У цих випадках хвороба протікає місяцями і роками з періодичними загостреннями в формі гастродуоденіту, ентероколіту, дискінезії жовчного міхура.

5. Анаеробні інфекції.

Анаеробна інфекція - патологічний процес, збудниками якого виступають анаеробні бактерії, що розвиваються в умовах відсутності кисню або низької напруги кисню. Анаеробна інфекція є важкою формою інфекційного процесу, що супроводжується ураженням життєво важливих органів і високим відсотком летальності. У клінічній практиці з анаеробною інфекцією доводиться стикатися фахівцям в області хірургії, травматології, педіатрії, нейрохірургії, отоларингології, стоматології, пульмонології, гінекології та інших медичних напрямків. Анаеробна інфекція може виникнути у пацієнтів будь-якого віку. Частота

захворювань, що викликаються анаеробною інфекцією, точно невідома – з гнійних вогнищ в м`яких тканинах, кістках або суглобах анаероби висіваються приблизно в 30 % випадків, анаеробна бактеріємія підтверджується в 2-5 % випадків.

Результат анаеробної інфекції багато в чому залежить від від стану здоров'я хворого, виду бактерії яка вразила його, клінічної форми патологічного процесу, преморбідного фону, своєчасності встановлення діагнозу і початку лікування. Рівень летальності при деяких формах анаеробної інфекції перевищує 20 %.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Пероральне застосування метронідазолу рекомендовано Центрами з контролю і профілактиці захворювань (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), США) в якості препарату вибору **для лікування неспецифічного вагініту (бактеріального вагінозу)**. Є численні публікації про ефективність метронідазолу при пероральному застосуванні у пацієнток з БВ. Бактеріологічна ефективність метронідазолу в лікуванні бактеріального вагінозу, асоційованого з Gardnerella vaginalis, при пероральному застосуванні препарату за різними схемами (400 мг 2 рази на день, 7 днів; 1200 мг 1 раз в день, 5 днів; 2 г 1 раз на день, 2 дні склала 83 %; при прийомі метронідазолу в дозі 2 г одноразово відзначена ефективність у 87 %; в дозі 500 мг 2 рази на день протягом 7 днів - у 77-97 % пацієнток.

Золотим стандартом системної дії **при трихомонозі** був і лишається метронідазол, який, згідно з рекомендаціями ВООЗ (2003), є препаратом першого вибору.

Підтверджені випадки трихомоніазу успішно виліковуються метронідазолом. Згідно з даними європейських рекомендацій оптимальним способом лікування трихомоніазу є прийом метронідазолу протягом 7 днів по 500 мг кожні 8 годин.

У рандомізованих клінічних дослідженнях з використанням рекомендованих режимів метронідазолу частота вилікування склала приблизно 90-95 %. Призначення метронідазолу по 500 мг (2 таблетки) 3 рази/добу одразу після їди протягом 6—7 днів сприяє елімінації інфекції, запобігає рецидивам та знижує ризик передачі статевому партнерові.

Препаратом вибору **для лікування інвазивного амебіазу є** препарат групи нітроімідазолів, метронідазол, що належить до категорії препаратів, які успішно пройшли перевірку часом і незмінно демонструють свою ефективність при лікуванні амебіазу. Метронідазол - високоактивний антимікробний засіб широкого спектру дії для системного лікування пацієнтів з інфекціями, викликаними найпростішими. Тому він відноситься до числа найважливіших засобів, що використовуються при лікуванні протозойних захворювань. ВООЗ рекомендує використання для етіотропного лікування амебіазу – метронідазол.

Метронідазол володіє високою активністю щодо збудників протозойних інфекцій. Активність препарату висока і знаходиться в межах МПК 0,3-6 мг/л. У дослідах з Entamoeba histolytica морфологічні зміни в клітинах найпростіших при концентрації метронідазолу 1-2 мг/л спостерігаються через 6-20 годин, повна протистоцидна дія при цих концентраціях настає через 24 години. При концентрації 0,2 мг/л повний протистоцидний ефект реєструється через 72 години.

За даними літератури, найбільш вивченою групою протилямбліозних препаратів є нітроімідазоли, зокрема метронідазол. Був визначений механізм його протилямбліозної дії і протипаразитарна активність. На теперішній час метронідазол є **препаратом вибору в лікуванні лямбліозу в с**вітовій практиці згідно міжнародних клінічних посібників.

Метронідазол схвалений FDA (Food and Drug Administration) для лікуванні протозойних інфекцій, в тому числі лямбліозу. За даними літератури, ефективність п'ятиденного курсу лікування становить 75-100 %.

Основу медикаментозної **терапії анаеробної інфекції** становлять антибактеріальні препарати нітроімідазолового ряду, зокрема метронідазол.

Першим і найбільш часто вживаним препаратом даної групи є метронідазол, який протягом кількох останніх десятиліть активно використовувався лікарями різних спеціалізацій для лікування інфекцій, спричинених чутливими до метронідазолу анаеробними мікроорганізмами.

Починаючи з 1960 р нітроімідазоли є однією з основних груп препаратів, які використовуються в терапії анаеробних інфекцій. Ці препарати мають бактерицидну дію відносно більшості анаеробів, як грамнегативних, так і грампозитивних. За літературними даними, метронідазол був активний відносно 98 % штамів Bacteroides fragilis, 94 % штамів Prevotella spp. і 8 % штамів Peptostreptococcus spp. Згідно з результатами проведених досліджень, активність метронідазолу щодо більшості анаеробних бактерій була високою.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування.

Лікарський засіб Метронідазол має обмежені терапевтичні дані щодо застосування вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не продемонстрували тератогенного ефекту. Оскільки тератогенний ефект не спостерігається у тварин, не очікується виникнення мальформацій у людини. Згідно з даними, речовини, що призводять до утворення вад розвитку у людини, мають тератогенний ефект у тварин під час адекватно проведених досліджень на двох видах. З клінічної точки зору, не було фетотоксичного впливу на вагітність після проведеного аналізу. Однак потрібні подальші епідеміологічні дослідження для підтвердження відсутності ризику.

Таким чином, достовірні дані щодо застосування метронідазолу вагітними жінками недостатні. Тому метронідазол можна призначати під час вагітності тільки у разі необхідності, коли користь від застосування препарату переважає потенційний ризик.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	**Що відомо**	**Запобіжні заходи**
Алергічні реакції	Під час прийому препаратів метронідазолу можлива поява алергічних реакцій, що включають кропив'янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, дуже рідкісні випадки гострого генералізованого екзантематозного пустульозну. Пацієнти (та/або їх опікуни) зазвичай знають про схильність до алергічних реакцій та вище-зазначених станів, мають	Перед призначенням метронідазолу медичний працівник повинен зібрати анамнез хворого щодо наявних алергічних реакцій та протипоказів, у тому числі, щодо підвищеної чутливості до компонентів препарату, а також попередити пацієнта про можливі прояви алергічних реакцій та їх лікування.

	утримуватися від застосування (прийому) таких речовин, на які виникає гіперчутливість або небажана реакція. При наданні своєчасної медичної допомоги згідно затверджених в Україні настанов та стандартів лікування – вищезазначені небажані реакції, зазвичай, вважаються такими, що перебувають під контролем та мають зворотній характер (до повного одужання або настання стійкої ремісії).	
Розвиток ядухи у дітей	Застосування таблетованої форми метронідазолу дітям молодше 6 років може призвести до ядухи.	Препарат протипоказано застосовувати для лікування дітям молодше 6 років, для дітей раннього віку доступні інші лікарські форми препаратів на основі метронідазолу
Психотичні реакції	При застосуванні метронідазолу можливе виникнення психотичних реакцій, що можуть супроводжуватись поведінкою, яка піддає пацієнтів небезпеці. Після відміни препарату дані симптоми зникають.	Перед призначенням метронідазолу лікар повинен зібрати анамнез хворого щодо наявних в нього в анамнезі психічних розладів. Лікарі повинні інформувати пацієнтів, що під час прийому метронідазолу можуть виникнути зміни з боку психіки. Лікарі повинні уважно спостерігати за пацієнтами для виявлення ознак психотичних реакцій. У випадку виникнення даних симптомів, лікування слід припинити.
Порушення з боку нервової системи	При застосуванні метронідазолу можливе виникнення порушень з боку нервової системи, що може проявлятись парестезіями, атаксією, запамороченням, судомами, сплутаністю свідомості. Вищезазначені небажані реакції, зазвичай, проходять	Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з наявністю в анамнезі тяжких, хронічних та активних захворювань периферичної та центральної нервової системи. Лікар повинен попередити пацієнта про можливий розвиток центральної та периферичної нейропатії при застосуванні

	після відміни препарату та вважаються такими, що перебувають під контролем та мають зворотній характер (до повного одужання або настання стійкої ремісії).	метронідазолу. При тривалому застосуванні, лікар повинен здійснювати нагляд за пацієнтом на предмет виникнення ознак, які можуть свідчити про розвиток небажаних ефектів з боку нервової системи.
Взаємодія з алкоголем	При застосуванні метронідазолу з алкоголем та лікарськими засобами, що містять спирт можливий розвиток антабусної реакції, що може проявляється припливами, еритемою, блюванням, тахікардією.	Лікарі повинні інформувати пацієнтів, про необхідність уникати застосування метронідазолу з алкоголем та засобами, що містять спирт.
Посилення активності пероральних антикоагулянтів	У пацієнтів, які отримували антибактеріальну терапію, реєструвалися численні випадки посилення активності пероральних антикоагулянтів. Факторами ризику при цьому є тяжкість інфекції або запалення, вік пацієнта та загальний стан здоров'я. У цих обставинах складно визначити, у якій мірі на порушення рівноваги МНС впливає сама інфекція чи її лікування. Проте деякі групи антибіотиків у більшій мірі причетні до цього ефекту, особливо фторхінолони, макроліди, цикліни, ко-тримоксазол і деякі цефалоспорини.	Лікарі повинні інформувати пацієнтів, про необхідність уникати застосування метронідазолу з пероральними антикоагулянтами через посилення дії останніх.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	**Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)**
Використання під час вагітності та в період годування груддю	*Вагітність.*Дослідження на тваринах не продемонстрували тератогенного ефекту. Оскільки тератогенний ефект не спостерігається у тварин, не очікується виникнення мальформацій у людини. Згідно з даними, речовини, що призводять до утворення вад розвитку у людини, мають тератогенний ефект у тварин під час адекватно проведених досліджень на двох видах. З клінічної точки зору, не було

	фетотоксичного впливу на вагітність після проведеного аналізу. Однак потрібні подальші епідеміологічні дослідження для підтвердження відсутності ризику. Тому метронідазол можна призначати під час вагітності тільки у разі необхідності, коли користь від застосування препарату переважає потенційний ризик. *Годування груддю.* Метронідазол проникає у грудне молоко. Метронідазол не слід застосовувати у період годування груддю.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Не виявлено.

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

Для лікарського засобу Метронідазол є інструкція для його медичного застосування, яка забезпечує лікарів, фармацевтів та інших медичних працівників інформацією про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Ніяких додаткових заходів по мінімізації ризиків не потрібно. Планові заходи фармаконагляду вважаються достатніми, щоб контролювати профіль користі і ризику препарату і виявлення будь-яких проблем безпеки.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Не плануються. Проводитимуться рутинні заходи фармаконагляду.

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

Не застосовується. ПУР подається вперше.