Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
Грандазол®, розчин для інфузій 5 мг/2,5 мг/мл, виробництва ТОВ "Юрія-Фарм", Україна
(Levofloxacin and ornidazole)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання №1: Лікування змішаних інфекцій сечостатевих шляхів, що спричинені збудниками (мікроорганізмами і найпростішими), чутливими до компонентів препарату:

Більшість інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) є інфекції сечового міхура. Кожна друга жінка хоча б раз у житті стикалась з циститом(запалення сечового міхура). У 2008 році в Україні зареєстровано 233,9 тисяч випадків циститу (506,3 на 100 тис всього населення). Поширеність хронічного пієлонефриту складає по різним даним від 1-3 до 18 на 1000 населення. Жінки, здебільшого, більш схильні до підхоплення такого роду інфекційних захворювань. Це пов'язано з фізіологічною особливістю будови жіночого організму. Інфекційний епідидиміт (запалення придатків яєчка) зазвичай зустрічається серед чоловіків 20 — 40 років.

У цілому в жінок частіше спостерігаються неускладнені, а у чоловіків — ускладнені ІСШ.

Фактори ризику включають в себе: бути жінкою, камені та інші захворювання сечових шляхів, подавлена імунна система, діабет, переохолодження, сексуальна активність, завершення менопаузи (фізіологічний процес старіння жіночого організму, що виникає із згасанням функції яєчників), використання катетера до сечовипускання, аномалії (відхилення від норми) сечових шляхів. Комбінація левофлоксацину з орнідазолом в Грандазол найбільш повно охоплює весь спектр збудників, що найчастіше викликають запальні захворювання такі як гострий та хронічний пієлонефрит (запалення нирок), простатит (запалення передміхурової залози), цистит, епідидиміт, ускладнені або рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів.

Показання №2: Профілактика гнійно-запальних ускладнень після проведення гінекологічних операцій.

Частота післяопераційних гнійно-септичних ускладнень (ПГСУ) становить від 2 до 20 %, а при операціях з приводу корекції опущення і випадання внутрішніх статевих органів у жінок у менопаузі зростає до 40 %**.** ГСУ можуть мати як легкий перебіг − біль у ділянці післяопераційної рани, так і тяжкий – сепсис (загальна гнійна інфекція). Розвиток ПГСУ залежить від стану пацієнтки (вік, наявність супутньої генітальної (геніталії-статеві органи) чи екстрагенітальної патології, соціально-економічний статус), особливостей мікробної флори, перебігу передопераційного періоду та складності оперативного втручання. В даний час кесарів розтин (розтин черевної порожнини та матки жінок) є найчастішою операцією в усьому світі, що виконується в 2 рази частіше, ніж видалення апендиксу(кінцевий відросток сліпої кишки), і в 3-4 рази частіше, ніж жовчного міхура. На жаль, у деяких випадках, ПГСУ стають причиною післяопераційної смертності. У переважній більшості (60-70%) випадків в якості причинного фактора ПГСУ виступають асоціації(об'єднання) збудників.

На сьогоднішній день на ринку присутній комбінований антибактеріальний препарат Грандазол, складові левофлоксацин і орнідазол, що забезпечує перекриття спектру(набору) всіх основних, в тому числі стійких збудників інфекцій.

Показання №3: Лікування гострих інфекцій дихальних шляхів.

До інфекції дихальних шляхів відносять велику групу захворювань, які мають високу здатність до зараження і здебільшого є вірусними або бактеріальними. Вони викликають запалення в дихальній системі і тяжку інтоксикацію (отруєння токсинами). *Пневмоні́я* — це хвороба, для якої характерне *запалення легенів* - зараження одного або обох легенів, яке зазвичай викликається бактеріями, грибками і вірусами.

Захворюваність в Європі коливається від 2 до 15 випадків на 1000 населення, а в нашій країні - до 10-15 випадків на 1000 осіб на рік. Ці показники значно вище у літніх хворих, серед хворих частка чоловіків: 52-56%, тоді як жінок - 44-48%.

Групу ризику становлять пацієнти із застійною серцевою недостатністю, хронічними бронхітами(запалення оболонки бронхів), хронічною носоглотковою інфекцією, вродженими вадами розвитку легенів, ослаблені і виснажені хворі, пацієнти, які тривалий час перебувають на постільному режимі, а також особи похилого та старечого віку.

У структурі причин смерті в усьому світі запалення легенів займають 4-8 місце, а серед інфекційних хвороб - 1 місце. Летальність при неускладненій формі становить 2-5%, а при ускладненій підвищується до 10%.

Основним в лікуванні є антибактеріальна терапія.

Показання №4: Профілактика гнійно-запальних ускладнень після проведення оперативних втручань на органах черевної порожнини.

Проблема післяопераційних гнійно-запальних ускладнень останнім часом все більше привертає увагу фахівців, оскільки частка цих ускладнень має стійку тенденцію до збільшення. Незважаючи на вдосконалення хірургічних методів профілактики і лікування ранової інфекції, інфільтрати (локальне скупчення клітинних елементів у тканинах і органах) і нагноєння післяопераційних ран продовжують займати перше місце серед всіх госпітальних ускладнень і третє місце серед основних причин летальності. Важкий початковий стан пацієнтів, великий обсяг і тривалість оперативного втручання, використання штучного кровообігу, крововтрати при виконанні операції на серці та судинах, використання синтетичних протезів - всі ці фактори є сприятливими до виникнення госпітальної інфекції у післяопераційному періоді.

Тому вивчення механізмів виникнення і розвитку хвороби і окремих її проявів на різних рівнях організму, клінічних проявів, вдосконалення методів діагностики, а також організація раціональної профілактики та лікування післяопераційних інфекційних ускладнень є актуальними на сьогоднішній день завданнями для всіх областей хірургії. Профілактика гнійно-запальних ускладнень періоду після операції включає в себе і антибактеріальну профілактику.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Грандазол відноситься до групи комбінованих антибактеріальних засобів. Досліджено ефективність застосування Грандазолу для профілактики післяопераційних гнійно-запальних ускладнень. Препарат вводили внутрішньовенно в дозі 200 мл 1 раз в день протягом 5 днів.

Обстежено 78 жінок після проведених гінекологічних операцій. Результати роботи підтверджують відсутність гнійно-запальних ускладнень у післяопераційному періоді, зниження частоти суб'єктивних симптомів та прискорення часу загоєння післяопераційної рани при застосуванні грандазолу. Препарат добре переноситься, відсутні побічні реакції у пацієнтів досліджуваних груп [1].

На базі кафедри інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, було виконано порівняльне дослідження Грандазола 200 мг і левофлоксацину 500 мг, в якому взяли участь пацієнти з важким запаленням легень. На підставі отриманих результатів можна зробити висновок про достовірні відмінності термінів нормалізації температури тіла (1,8 і 3,1 добу відповідно) на користь Грандазола. Терміни зникнення респіраторних симптомів, початок поліпшення лабораторних показників, стабілізації клініко-рентгенологічних параметрів і зникнення задишки виявилися порівнянні [2].

В Українському центрі колопроктології проведено дослідження ефективності застосування препарату Грандазол для профілактики і лікування гнійних інфекцій у 122 хворих, розподілених порівну на основну і контрольну групи (по 61 пацієнту).

За результатами дослідження продемонстровано, що як в основній, так і в контрольній групі показники антибактеріальної ефективності в обох підгрупах є практично однаковими, що, з огляду на відсутність будь-яких алергічних реакцій у всіх пацієнтів, нівелює необхідність роздільного введення левофлоксацину і орнідазолу і свідчить про доцільність використання комбінованого препарату Грандазол як для лікування гнійної патології параректальної області, так і для профілактики післяопераційних ускладнень у хворих, яким виконувалися абдомінальні оперативні втручання з резекцією товстої кишки різного об'єму [3].

Посилання:

1.Н. І. Геник, О. М. Ласитчук, Л. В. Пахаренко, Н. М. Кінаш, І. К. Оріщак ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» Профілактика післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у гінекологіїАктуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 2

2. Оптимизация лечения пневмонии в условиях отделения интенсивной терапии/ пульмонологія • лекція/Здоров"я України/ Тематичний номер • Травень 2015 р.

3. http://www.mif-ua.com/archive/article/42346

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає достатніх даних із застосування Грандазол вагітним жінкам. Тому Грандазол, не слід призначати жінкам, які годують груддю.

Не бажано призначати ЛЗ Грандазол жінкам, які годують груддю, оскільки на сьогоднішній день немає даних щодо безпеки застосування препарату під час лактації. Застосування у період годування груддю є протипоказаним.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	**Що відомо**	**Запобіжні заходи**
Подовження інтервалу QT(час в секундах, що вимірюється на елетрокардіограмі)	Продовження інтервалу QT розглядається як ефект для класу фторхінолонів. Тахікардія типу “пірует” є рідкісною шлуночковою артимією, яка асоціюється з препаратами, які подовжують інтервал QT. Ця аритмія клінічно значуща, оскільки вона може прогресувати до фібриляції шлуночків та закінчуватися смертю. Повідомляють про випадки тахікардії типу “пірует” при застосуванні фторхінолонів. Оскільки ступінь подовження інтервалу QT залежить від дози препарату, то не рекомендують перевищувати рекомендовану дозу та швидкість введення препарату, особливо у пацієнтів з порушенням функцій нирок. Сучасне постмаркетингове дослідження засвідчило, що частота шлуночкової аритмії на 10 млн антибіотиків становила: 4 для моксифлоксацину, 9 для ципрофлоксацину, 15 для левофлоксацину, 18 для офлоксацину, 18 для гатифлоксацину, 22 для норфлоксацину, 38 для грепафлоксацину, 145 для спарфлоксацину. У клінічних ситуаціях не зафіксовано смертності, пов’язаної з цим кардіальним побічним ефектом фторхінолонів. *FDA* рекомендує уникати призначення цих препаратів пацієнтам, які отримують антиаритмічні препарати класу IA (хінін, прокаїнамід) або класу III (аміодарон, соталол). Не можна їх призначати разом із препаратами, які можуть подовжити інтервал QT (наприклад, цизаприду, еритроміцином, антипсихотичними ліками, трициклічними антидепресантами), та пацієнтам з високим потенціалом аритмії (клінічно	Пацієнтам з відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як: - вроджений синдром подовження інтервалу QT; - супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди); - нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія); - пацієнти літнього віку; хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія) слід з обережністю ставитися до застосування левофлоксацин. Пацієнти, які в даний час приймають будь-які ліки, які знижують рівень калію в крові, повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати Грандазол. Якщо пацієнт відчуває серцебиття або неправильне серцебиття протягом періоду лікування, пацієнт повинен негайно повідомити лікаря. Лікар виконає ЕКГ для вимірювання серцевого ритму пацієнта.

	значуща брадиаритмія, гостра ішемія міокарда).	Слід дотримуватися рекомендованого дозування та способу введення.
Тендиніт (запалення сухожиль і м'язових тканин) та розриви сухожиль	Тендиніт і розрив сухожилля розглядаються як ефект для класу фторхінолонів. Тендиніт і розрив (особливо ахілеподібного сухожилля), іноді з обох боків, можуть спостерігатися з терапією фторхінолоном, включаючи левофлоксацин, навіть протягом 48 годин після початку лікування, і вони були зареєстровані протягом декількох місяців після припинення терапії. Ризик тендиніту та розриву сухожилля збільшується у літніх пацієнтів та у тих, хто лікується паралельно з кортикостероїдами. Рідко можуть траплятися випадки тендиніту, найчастіше – ахіллового сухожилля, що може призвести до розриву сухожилля.	Необхідним є ретельне спостереження за такими пацієнтами, якщо їм призначають препарат Грандазол. Пацієнтам слід проконсультуватися з лікарем, якщо вони спостерігають симптоми появи тендиніту. При підозрі на тендиніт лікування препаратом Грандазол® слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля). Пацієнтам слід проконсультуватися з лікарем, якщо вони спостерігають симптоми появи тендиніту.
Периферична нейропатія (пошкодження нервів, які розташовані поза центральної нервової системи (тобто поза головного і спинного мозку))	Повідомлялося про сенсорну чи сенсомоторну периферичну нейропатію, яка може розвиватися швидко у пацієнтів, що приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Посилення порушень з боку центральної або периферичної нервової системи можуть спостерігатися у період проведення лікування орнідазолом.	Левофлоксацин слід припинити приймати у пацієнтів, які відчувають симптоми нейропатії, включаючи біль, печіння, поколювання, оніміння та / або слабкість, щоб запобігти розвитку незворотного стану. У випадку периферичної нейропатії, порушень координації рухів (атаксії), запаморочення або затьмарення свідомості слід припинити лікування. Пацієнтам слід проконсультуватися з лікарем,

		якщо вони спостерігають такі симптоми.
Захворювання, викликані Clostridium difficile та псевдомембранозний коліт(гостре запалення стінки товстої кишки)	Діарея, особливо у тяжких випадках, персистувальна та/чи геморагічна, під час чи після лікування препаратом Грандазол, може бути симптомами хвороби, викликаної *Clostridium difficile,* найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт. Недуга однаково поширена серед представників як і жіночої, так і чоловічої статі. Якщо говорити про вікові категорії, то більше піддаються захворюванню літні люди, хоча сама хвороба може з'являтися у людей від 40 років.	Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити інфузію препарату Грандазола, а пацієнтам слід без затримки застосовувати підтримувальні засоби і, якщо потрібно, специфічну терапію (наприклад, пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечнику, протипоказані у цій клінічній ситуації. У лабораторній діагностиці не обходиться без: загального аналізу крові; біохімічного аналізу крові; бактеріологічного аналізу калу.
Гепатобіліарні порушення (некротичний гепатит аж до печінкової недостатності)	При прийомі левофлоксацину спостерігалися про випадки некротичного гепатиту аж до печінкової недостатності, що загрожувала життю, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом.	Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж чи болі в ділянці живота.
Судоми(мимовільні скорочення м'язів)	Як і інші хінолони, препарат слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як пацієнти з ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами чи ліками, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін.	Препарат протипоказаний пацієнтам з епілепсією (психічне захворювання, для якого характерним є виникнення припадків) в анамнезі. У разі появи судом лікування препаратом слід припинити та звернутися до лікаря.

		Пацієнти, які страждають на епілепсію або схильним до судом, слід поговорити з лікарем перед вживанням Грандазол.
Гіпоглікемія(стан організму, що характеризується падінням глюкозного рівня в крові)	Повідомлялося про випадки гіпоглікемії, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними засобами перорально (наприклад глібенкламідом) чи інсуліном.	Перед тим як приймати Грандазол повідомте лікаря про наявний цукровий діабет. У хворих на цукровий діабет рекомендується ретельний контроль рівнів глюкози в крові.
Реакції гіперчутливості /Ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку	Левофлоксацин може час від часу викликати серйозні потенційно фатальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози.	Перед тим, як приймати левофлоксацин, повідомте лікаря або фармацевта, якщо у вас алергія на левофлоксацин, на будь-які інші хінолонові антибіотики або будь-який інший компонент цього лікарського засобу; або якщо у вас є якісь інші алергії. Якщо з'являються алергічні реакції на левофлоксацин, необхідно зв'язатися з лікарем, припинити лікування та розпочати лікування відповідним чином (наприклад, для лікування шоку). У разі анафілактичних реакцій необхідна негайна медична допомога.
Поглиблення міастенії gravic (системна м'язова слабкість)	Грандазол слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з міастенією gravic, оскільки симптоми можуть погіршуватися.	Лікар повинен бути поінформований перед початком лікування, якщо пацієнт має діагноз міастенії gravic.
Фотосенсибілізація(чутливість до сонця)	Показано, що левофлоксацин викликає реакції фотосенсибілізації. Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левофлоксацину.	Пацієнти, які приймають левофлоксацин, повинні уникати дії сильних сонячних променів чи штучного УФ випромінювання (наприклад,

		лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій).
Зорові порушення	У дуже рідкісних випадках (менше ніж 1/10000) повідомлялося про зорові порушення. Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, можуть призводити до порушення здатності пацієнта керувати або управляти механізмом через, наприклад розлади зору.	Якщо порушується зір або відбувається будь-який вплив на очі, повинні негайно проконсультуватися з досвідченим спеціалістом з зору. Пацієнтам, які керують транспортними засобами, працюють з машинами та механізмами, слід враховувати можливий небажаний вплив на нервову систему (запаморочення, закляклість, сонливість, сплутаність свідомості, розлади зору та слуху, розлади процесів руху, також під час ходьби).
Для пацієнтів з порушеними функціями нирок	Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для хворих із послабленою функцією нирок (нирковою недостатністю).	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ Грандазол® дозволяють зменшити ризик для пацієнтів з порушеними функціями нирок при застосуванні препарату. Проводити лабораторну діагностику: аналіз крові, сечі. Інформуйте свого лікаря, якщо у вас є проблеми з нирками.
Взаємодія: з циклоспорином	Період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 % при одночасному застосуванні з левофлоксацином.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ Грандазол® дозволяють зменшити ризик. Потрібно дотримуватись вимог щодо показань та протипоказань в інструкції для медичного застосування препарату.

		При одночасному застосуванні левофлоксацину з *циклоспорином* слід контролювати рівень циклоспорину в сироватці крові.
Взаємодія: антагоністами вітаміну К	При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад варфарином) повідомлялося про підвищення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) і/або кровотечі, які можуть бути вираженими.	Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно контролювати показники коагуляції.
Серйозні шкірні реакції, (синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема)	Повідомлялося про випадки потенційно небезпечних для життя *з боку шкіри та підшкірних тканин* таких як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна багатоформна еритема, гіпергідроз. Іноді можуть виникати шкірно-слизові реакції навіть після прийому першої дози.	Пацієнтам слід звернутися до свого лікаря безпосередньо перед продовженням лікування, якщо виникають *з боку шкіри та підшкірних тканин* відповідні реакції.
Психотичні розлади, включаючи сплутаність свідомості	Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. У рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді після прийому лише єдиної дози левофлоксацину. Найважливіші передбачувані симптоми передозування левофлоксацином стосуються центральної нервової системи (запаморочення, порушення свідомості та судомні напади). Згідно з результатами досліджень при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, спостерігалося подовження QT-інтервалу. При передозуванні орнідазолом можливі втрата свідомості, головний біль, запаморочення, тремтіння, судоми,	У випадку, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами чи пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі. Якщо з'являються симптоми психічного здоров'я, слід негайно зв'язатися з лікарем, та ввести відповідні заходи. У випадках передозування необхідно проводити ретельне

	депресія, периферичний неврит, нудота, блювання, анорексія, можливе посилення симптомів інших побічних реакцій.	спостереження за пацієнтом, у т.ч. ЕКГ. Лікування: симптоматичне, специфічний антидот невідомий. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. У разі виникнення судом слід застосовувати діазепам.
Гемолітичні реакції у пацієнтів з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази	Пацієнти з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю.	Інформуйте свого лікаря, якщо у вас є проблеми з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази
Тахікардія (прискорене серцебиття)/гіпотензія(зниження артеріального тиску)	Повідомлялося про рідкі випадки побічних реакцій з боку серцево-судинної системи: тахікардія, зниження артеріального тиску. Напади тахікардії провокують збій ритму пульсації, збільшення частоти скорочень серця з наступними симптомами: відчуття важкості, біль у грудях; зорові порушення: помутніння, «мушки» в очах; слабкість, підвищена втомлюваність; запаморочення; зниження артеріального тиску; порушення сну; емоційна нестабільність; зниження або відсутність апетиту; відчуття нестачі повітря, напади ядухи; непритомність.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ Грандазол. Інформуйте свого лікаря перед прийомом Грандазол про наявність тахікардії та зниженого артеріального тиску. При появі будь-яких симптомів порушення ритму серцебиття пацієнту слід відразу звернутися до лікаря.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	**Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)**
Застосування не за призначенням у дітей та підлітків	Оскільки на сьогоднішній день немає даних щодо безпеки застосування препарату у дітей застосовувати протипоказано.
Погіршення здатності до керування автотранспортом або іншими механізмами	Можливий розвиток небажаного впливу на нервову систему (запаморочення, закляклість, сонливість, сплутаність свідомості, розлади зору та слуху, розлади процесів руху, також під час ходьби) у пацієнтів, які керують транспортними засобами, працюють з машинами та механізмами. Цей можливий розвиток небажаного впливу, який слід враховувати.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	**Що відомо**
Відсутність інформації про застосування у період вагітності	Не бажано призначати ЛЗ Грандазол вагітним жінкам, оскільки на сьогоднішній день немає даних щодо безпеки застосування препарату у період вагітності. Застосування у період вагітності є протипоказаним.
Відсутність інформації про застосування у період годування груддю	Не бажано призначати ЛЗ Грандазол жінкам, які годують груддю, оскільки на сьогоднішній день немає даних щодо безпеки застосування препарату під час лактації. Застосування у період годування груддю є протипоказаним.
Відсутність інформації про застосування при легеневій формі сибірської виразки	Застосування при легеневій формі сибірської виразки є протипоказаним.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію 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.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Заявник не має зобов’язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ Грандазол у післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ Грандазол за власною ініціативою.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Змін в плані управління ризиками не було.