

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Метронидазол

Регистрационный номер

P N003078/01.

Торговое наименование

Метронидазол.

Международное непатентованное или группировочное наименование

Метронидазол.

Лекарственная форма

Раствор для инфузий.

Состав

Действующее вещество:

Метронидазол 5 мг

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид 9 мг

Вода для инъекций до 1 мл

Теоретическая осмолярность 337 мОсм/л.

Описание

Прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого или зеленовато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное и противопрозоидное средство.

Код АТХ J01XD01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Противопрозоидный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*,

Lambia spp., а также облигатных анаэробов *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*) и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.). Минимальная подавляющая концентрация для этих штаммов составляет 0,125-6,25 мкг/мл.

В сочетании с амоксициллином проявляет активность в отношении *Helicobacter pylori* (амоксициллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу).

К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергидно с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов.

Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает дисульфирамоподобные реакции.

Фармакокинетика. При внутривенном введении 500 мг в течение 20 мин максимальная концентрация в плазме крови через 1 ч - 35,2 мкг/мл, через 4 ч - 33,9 мкг/мл, через 8 ч - 25,7 мкг/мл; минимальная концентрация (C_{min}) в плазме крови при последующем введении - 18 мкг/мл, T_{Cmax} в плазме крови - 30-60 мин, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 6-8 ч. При нормальном желчеобразовании концентрация метронидазола в желчи после внутривенного введения может значительно превышать концентрацию в плазме.

Обладает высокой проникающей способностью, достигая бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, спинномозговую жидкость, мозг, желчь, слюну, амниотическую жидкость, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко, проникает через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер. Объем распределения: взрослые - примерно 0,55 л/кг, новорожденные - 0,54-0,81 л/кг.

Связь с белками плазмы - 10-20 %.

В организме метаболизируется около 30-60 % метронидазола путем гидроксилирования, окисления и глюкуронирования. Основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противопротозойное и противомикробное действие.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) при нормальной функции печени - 8 ч (от 6 до 12 ч), при алкогольном поражении печени - 18 ч (от 10 до 29 ч), у новорожденных, родившихся при сроке беременности 28-30 недель - примерно 75 ч, 32-35 недель - 35 ч, 36-40 недель - 25 ч. Выводится почками 60-80 % (20 % в неизмененном виде), через кишечник - 6-15 %.

Почечный клиренс - 10,2 мл/мин. T_{1/2} метронидазола у пациентов с почечной недостаточностью практически не изменяется, что не требует коррекции дозы. Однако у таких пациентов отмечается увеличение T_{1/2} и повышение концентрации метаболитов метронидазола в сыворотке крови, но клиническое значение этого не известно.

Метронидазол и его основные метаболиты быстро удаляются из плазмы крови при гемодиализе (T_{1/2} сокращается до 2,6 ч). При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах.

Показания к применению

- Инфекции, вызываемые *Bacteroides spp.* (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*): инфекции костей и суставов, инфекции центральной нервной системы (ЦНС), в т.ч. менингит, абсцесс мозга, бактериальный эндокардит, пневмония, эмпиема и абсцесс легких, сепсис;

- Инфекции, вызываемые видами *Clostridium spp.*, *Peptococcus* и *Peptostreptococcus*: инфекции брюшной полости (перитонит, абсцесс печени), инфекции органов малого таза (эндометрит, эндомиометрит, абсцесс фаллопиевых труб и яичников, инфекции свода влагалища);

- Псевдомембранозный колит (связанный с применением антибиотиков);

- Гастрит или язва 12-перстной кишки, связанные с *Helicobacter pylori*;

- Профилактика послеоперационных осложнений (особенно вмешательства на ободочной кишке, параректальной области, аппендэктомия, гинекологические операции;

- Лучевая терапия пациентов с опухолями - в качестве радиосенсибилизирующего лекарственного средства, в случаях, когда резистентность опухоли обусловлена гипоксией в клетках опухоли.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к метронидазолу, другим производным 5-нитроимидазола, к другим компонентам препарата; органические поражения центральной нервной системы (в т.ч. эпилепсия); лейкопения (в т.ч. в анамнезе); печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз); I триместр беременности; период грудного вскармливания.

С осторожностью

II-III триместры беременности; почечная и/или печеночная недостаточность; острые и хронические заболевания периферической и центральной нервной системы (риск утяжеления неврологической симптоматики).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Метронидазол противопоказан в I триместре беременности. Применение во II и III

триместрах возможно в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Во время лечения метронидазолом грудное вскармливание должно быть прекращено.

Способ применения и дозы

Внутривенно, капельно. Скорость введения 5 мл/мин. Внутривенное введение метронидазола показано при тяжелом течении инфекций, а также при отсутствии возможности приема внутрь. По показаниям осуществляют переход на прием метронидазола внутрь в соответствующей лекарственной форме.

Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами

Для взрослых и детей старше 12 лет.

Следующие схемы лечения:

- 1) В начальной дозе 500-1000 мг, затем по 500 мг каждые 8 ч.
- 2) В начальной дозе 15 мг/кг массы тела, поддерживающая доза 7,5 мг/кг массы тела каждый 6 ч в течение 3 дней, затем в той же дозе через каждые 12 ч.
- 3) 500 мг каждые 8 ч.

Курс лечения 7 дней. При необходимости внутривенное введение продолжают в течение более длительного времени.

Максимальная суточная доза - 4 г.

Детям в возрасте до 12 лет: 7,5 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 3 дней, затем в той же дозе каждые 12 ч. Курс лечения 7 дней.

Новорожденным с гестационным возрастом менее 40 недель необходимо проводить контроль концентрации метронидазола в плазме крови.

Для профилактики послеоперационных анаэробных осложнений

Взрослым и детям старше 12 лет: 15 мг/кг массы тела в день в виде разовой дозы, инфузия должна быть завершена за 1 час до операции; в случае необходимости, через 6-8 и даже 12-16 ч после операции можно ввести 7,5 мг/кг массы тела. Через 1-2 дня переходят на поддерживающую терапию внутрь.

Детям в возрасте до 12 лет: схема введения препарата одинакова с вышеуказанной, но разовая доза - 7,5 мг/кг массы тела.

Псевдомембранозный колит, связанный с применением антибиотиков

Взрослым: 500 мг 3-4 раза в сутки.

Гастрит или язва двенадцатиперстной кишки, связанные с *Helicobacter pylori*

Взрослым: по 500 мг 3 раза в сутки в составе комбинированной терапии.

В качестве радиосенсибилизирующего лекарственного средства

Взрослым: 160 мг/кг массы тела или 4-6 г/м² поверхности тела за 0,5-1 ч до начала

облучения. Применяют перед каждым сеансом облучения в течение 1-2 нед. В оставшийся период лучевого лечения метронидазол не применяют. Максимальная разовая доза не должна превышать 10 г, курсовая - 60 г.

Применение при нарушении функции почек: нарушение функции почек не оказывает существенного влияния на фармакокинетические показатели метронидазола, поэтому дозу препарата можно не менять. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, не находящихся на гемодиализе, при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин суточную дозу препарата следует уменьшить в 2 раза.

Гемодиализ. Метронидазол и его метаболиты хорошо выводятся при гемодиализе. Так как во время гемодиализа период полувыведения резко уменьшается (приблизительно до 3-х часов), в некоторых случаях, может возникнуть необходимость дополнительного введения препарата.

При тяжелых заболеваниях печени: метронидазол метаболизируется медленнее. Вследствие этого метронидазол и его метаболиты могут накапливаться в плазме крови. В этих случаях дозу и интервалы между введением препарата устанавливают в зависимости от степени тяжести поражения печени.

Пожилые пациенты: у пожилых пациентов фармакокинетика метронидазола может изменяться, поэтому может возникнуть необходимость контроля концентрации метронидазола в плазме крови.

Побочное действие

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея, воспаление слизистой оболочки полости рта (глоссит, стоматит), нарушения вкусовых ощущений («металлический» привкус во рту), снижение аппетита, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, запор, панкреатит (обратимые случаи), изменение цвета языка/«обложенный» язык (из-за чрезмерного роста грибковой микрофлоры).

Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы: периферическая сенсорная нейропатия, головная боль, судороги, головокружение, сообщалось о развитии энцефалопатии (например, спутанность сознания) и подострого мозжечкового синдрома (нарушение координации и синергизма движений, атаксия, дизартрия, нарушения походки, нистагм и тремор), которые подвергаются обратному развитию после отмены метронидазола, асептический менингит.

Нарушения психики: психотические расстройства, включая спутанность сознания,

галлюцинации, депрессия, бессонница, раздражительность, повышенная возбудимость.

Нарушения со стороны органа зрения: преходящие нарушения зрения, такие как диплопия, миопия, нечеткость зрения, снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия; нейропатия/неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нарушения слуха/потеря слуха (включая нейросенсорную глухоту), шум в ушах.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: агранулоцитоз, нейтропения и тромбоцитопения, лейкопения.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы), развитие холестатического или смешанного гепатита и гепатоцеллюлярного поражения печени, иногда сопровождающегося желтухой.

У пациентов, получавших лечение метронидазолом в комбинации с другими антибиотиками, наблюдались случаи развития печеночной недостаточности, потребовавшей проведения трансплантации печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд, приливы крови к кожным покровам, гиперемия кожи, крапивница, пустулезная кожная сыпь; фиксированная лекарственная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: возможно окрашивание мочи в коричнево-красноватый цвет, обусловленное наличием в моче водорастворимого метаболита метронидазола; дизурия, полиурия, цистит, недержание мочи, кандидоз.

Общие расстройства: лихорадка, заложенность носа, артралгия, слабость, тромбофлебит (боль, гиперемия или отечность в месте введения).

Лабораторные и инструментальные данные: уплощение зубца Т на ЭКГ.

Передозировка

Слишком высокие дозы могут стать причиной усиления побочных эффектов, главным образом тошноты, рвоты и головокружения, в более тяжелых случаях может отмечаться атаксия, парестезия и судороги. Лечение симптоматическое. Специфический антидот отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

С дисульфирамом. Сообщалось о развитии психотических реакций у пациентов, получавших одновременно метронидазол и дисульфирам (интервал между применением этих двух лекарственных препаратов должен быть не менее 2 недель).

С этанолом. Возможно возникновение дифульфирамоподобных реакций (гиперемия кожных покровов, приливы крови к кожным покровам, рвота, тахикардия).

С непрямыми антикоагулянтами (варфарин). Усиление антикоагулянтного эффекта и повышение риска развития кровотечения, связанного со снижением печеночного метаболизма непрямых антикоагулянтов, что может приводить к удлинению протромбинового времени. В случае одновременного применения метронидазола и непрямых антикоагулянтов требуется более частый контроль протромбинового времени и при необходимости коррекция доз антикоагулянтов.

С препаратами лития. При одновременном применении метронидазола с препаратами лития может повышаться концентрация последнего в плазме крови. При одновременном применении следует контролировать концентрации лития, креатинина и электролитов в плазме крови.

С циклоспорином. При одновременном применении метронидазола с циклоспорином может повышаться концентрация циклоспорина в плазме крови. В случае необходимости одновременного применения метронидазола и циклоспорина следует контролировать концентрации циклоспорина и креатинина в плазме крови.

С циметидином. Циметидин подавляет метаболизм метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в плазме крови и увеличению риска развития побочных явлений.

С лекарственными препаратами, индуцирующими изоферменты микросомального окисления в печени (фенобарбитал, фенитоин). Одновременное применение метронидазола с лекарственными препаратами, индуцирующими изоферменты микросомального окисления в печени (фенобарбитал, фенитоин), может ускорять выведение метронидазола, в результате чего снижается его концентрация в плазме крови.

С фторурацилом. Метронидазол уменьшает клиренс фторурацила, приводя к увеличению его токсичности.

С бусульфаном. Метронидазол повышает концентрацию бусульфана в плазме крови, что может приводить к развитию тяжелого токсического действия бусульфана.

С недеполяризующими миорелаксантами (векурония бромид). Не рекомендуется применять с недеполяризующими миорелаксантами (векурония бромид).

Сульфаниламиды усиливают противомикробное действие метронидазола.

Одновременное введение препарата с другими растворами, содержащими соли натрия, может привести к задержке натрия в организме.

При лабораторных исследованиях во время применения препарата возможны затруднения при определении активности аспартатаминотрансферазы,

аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, концентрации триглицеридов.

Особые указания

Для лечения смешанных аэробно-анаэробных инфекций метронидазол комбинируют с антибиотиками, активными в отношении аэробных бактерий.

Поскольку одновременное применение препарата с этанолом может оказывать эффект, аналогичный эффекту дисульфирама (гиперемия кожных покровов, приливы крови к кожным покровам, рвота, тахикардия), следует предупредить пациентов о том, что во время лечения и в течение хотя бы одного дня после окончания применения препарата не следует употреблять алкогольные напитки или лекарственные препараты, содержащие этанол.

Следует тщательно взвешивать показания для длительного применения препарата (более 10 суток) и при отсутствии строгих показаний избегать его длительного применения. Если при наличии строгих показаний (тщательно взвесив соотношение между ожидаемым эффектом и потенциальным риском возникновения осложнений) препарат применяется более длительно, чем это обычно рекомендуется, то лечение следует проводить под контролем гематологических показателей (особенно лейкоцитов) и побочных реакций, таких как периферическая или центральная нейропатия, проявляющихся парестезиями, атаксией, головокружением, судорогами, при появлении которых лечение должно быть прекращено. При лейкопении возможность продолжения лечения зависит от риска развития инфекционного процесса.

Сообщалось о развитии тяжелой гепатотоксичности/острой печеночной недостаточности (включая случаи с летальным исходом) у пациентов с синдромом Коккейна. Следует с осторожностью и только в случае отсутствия альтернативного лечения применять метронидазол у данной категории пациентов.

Исследования функции печени следует проводить в начале лечения, во время лечения и в течение 2 недель после окончания лечения.

Пациентам с синдромом Коккейна следует рекомендовать немедленно сообщать врачу о развитии любых симптомов потенциального поражения печени (таких как впервые выявленная сохраняющаяся боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, лихорадка, недомогание, желтуха, потемнение мочи или кожный зуд).

Необходимо принимать во внимание, что метронидазол может иммобилизовать трепонемы, что приводит к ложноположительному тесту Нельсона.

При применении препарата может наблюдаться обострение кандидоза.

Следует предупредить пациента, что во время лечения метронидазолом возможно окрашивание мочи в темный цвет.

Несмачиваемость внутренней поверхности бутылок и контейнеров не является противопоказанием к применению препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Учитывая риск развития таких побочных реакций, как спутанность сознания, головокружение, галлюцинации, нарушения зрения, рекомендуется во время лечения воздерживаться от управления транспортными средствами, от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 5 мг/мл.

50 мл, 100 мл, 200 мл в бутылки стеклянные вместимостью 100 мл, 250 мл, укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1 бутылка с инструкцией по применению в пачке картонной.

Для стационаров:

- 48 бутылок по 50 мл или 100 мл, 24 бутылки по 200 мл с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном;

- от 1 до 48 бутылок по 50 мл или 100 мл, от 1 до 24 бутылок по 200 мл с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном.

50 мл, 100 мл, 200 мл в контейнеры полимерные из пленки полиолефиновой с одним или двумя портами.

1 контейнер с инструкцией по применению в пачке картонной.

Для стационаров:

- 72 контейнера по 50 мл или 100 мл, 30 контейнеров по 200 мл в пакетах из пленки полиэтиленовой или полипропиленовой с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном;

- от 1 до 72 контейнеров по 50 мл или 100 мл, от 1 до 30 контейнеров по 200 мл в пакетах из пленки полиэтиленовой или полипропиленовой с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном.

Допускается укладка контейнеров без пакетов.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Претензии от потребителей принимает предприятие-производитель

ПАО «Красфарма», Россия, 660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет
Октября, зд. 2.

Тел./факс: (391) 204-14-77 / 261-17-44.

Генеральный директор
ПАО «Красфарма»



Н.В. Новикова