МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004934-180718
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алимезол

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Алимезол

Международное непатентованное или группировочное наименование: метронидазол

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав на 100 мл:

Действующее вещество: метронидазол 500 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид 790 мг, натрия гидрофосфат 48 мг, лимонной кислоты моногидрат 23 мг, 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH 4,5-7,0, вода для инъекций до 100 мл.

Теоретическая осмолярность 315 мОсм/л

Описание

Прозрачный бесцветный или с зеленовато-желтым оттенком раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное и противопротозойное средство

Код АТХ: J01XD01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Метронидазол является производным 5-нитроимидазола. Механизм действия метронидазола 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 микроорганизмов.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica*, а также грамотрицательных анаэробов *Bacteroides spp. (в т.ч. B. fragilis, B. ovatus, B. distasonis, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus), Fusobacterium spp.,* и некоторых грамположительных анаэробов (чувствительные штаммы *Eubacterium spp., Clostridium spp., Peptococcus niger,*

Peptostreptococcus spp.). Минимальная подавляющая концентрация (МПК) 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

Всасывание

При внутривенном введении 500 мг в течение 20 мин максимальная концентрация препарата (C_{max}) в сыворотке крови через 1 ч составляет 35,2 мкг/мл, через 4 ч – 33,9 мкг/ мл, через 8 ч – 25,7 мкг/мл; C_{min} (минимальная концентрация препарата) при последующем введении - 18 мкг/мл.

Распределение

Метронидазол 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 и плацентарный барьеры.

Метронидазол обладает высокой биодоступностью (около 80 %). Связывание с белками плазмы крови составляет 10-20 %.

При нормальном желчеобразовании концентрация метронидазола в желчи после внутривенного введения может значительно превышать концентрацию в плазме.

Метаболизм

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

Выведение

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 неизменном виде), через кишечник – 6-15 %.

При выраженных нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) у пациентов после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови, с связи с чем дозу препарата следует уменьшить вдвое.

Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из 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 том числе Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus):* инфекции костей и суставов, инфекции центральной нервной системы (ЦНС), в том числе 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 двенадцатиперстной кишки, связанные с Helicobacter pylori.
- Профилактика послеоперационных осложнений (особенно вмешательства на ободочной кишке, параректальной области, аппендэктомия, гинекологические операции).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к метронидазолу, к другим нитроимидазолам, к имидазолам и другим компонентам препарата;
- органические поражения центральной нервной системы (ЦНС) (в том числе эпилепсия);
- лейкопения (в том числе в анамнезе);
- печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз);
- I триместр беременности;
- период грудного вскармливания.

С **осторожностью**

II и III триместры беременности, почечная/печеночная недостаточность.

Печеночная энцефалопатия, острые и хронические заболевания периферической и центральной нервной системы (риск утяжеления неврологической симптоматики).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Алимезол противопоказан в I триместре беременности. Во II и III триместрах беременности препарат применяется только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный 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 часов.

2) В начальной дозе 15 мг/кг массы тела, поддерживающая доза 7,5 мг/кг массы тела каждые 6 часов в течение 3 дней, затем в той же дозе через каждые 12 часов.

3) 500 мг каждые 8 часов.

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 часов в течение 3 дней, затем в той же дозе каждые 12 часов. 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 часов и даже через 12-16 часов 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: по 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.

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, 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 разрастания грибковой миклофлоры).

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, спутанности 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.

Нарушение психики:

психотические расстройства, включая спутанность сознания, галлюцинации, депрессия, бессонница, раздражительность, повышенная возбудимость.

Нарушения со стороны органов зрения:

преходящие нарушения зрения, такие как диплопия, миопия, расплывчатость контуров предметов, снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, нейропатия/неврит зрительного нерва.

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 фосфотазы), 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 кожная сыпь, синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

окрашивание мочи в коричнево-красноватый цвет, обусловленное наличием в моче водорастворимого метаболита метронидазола; дизурия, полиурия, цистит, недержание мочи, кандидоз.

Общие расстройства:

лихорадка, заложенность носа, артралгии, слабость, тромбофлебит (боль, гиперемия или отечность в месте введения).

Лабораторные и инструментальные данные:

уплощение зубца Т на электрокардиограмме.

Передозировка

Симптомы: рвота, атаксия.

Лечение: отмена препарата, симптоматическое лечение. Специфического антидота нет. Метронидазол выводится путем гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 дисульфирамоподобных 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 снижение 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 коррекции 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

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 дней) 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.

На фоне применения метронидазола возможно обострение кандидоза.

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 автомобилем, от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий, 5 мг/мл.

По 100 мл в пластиковые флаконы с запаянной горловиной из полиэтилена низкой плотности без колпачка или с пластиковым колпачком, со шкалой объемов на боковой поверхности или без неё, с кольцом держателем на дне флакона или без него.

По 1 флакону помещают в индивидуальную картонную пачку вместе с инструкцией по применению

или

от 1 до 100 флаконов помещают в ящики из гофрированного картона вместе с равным количеством инструкций по применению (для стационаров).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 ^{o}C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «Производственная фармацевтическая компания «Алиум», Россия, 143442, Московская обл., Красногорский район, село Ангелово, Завод по производству инфузионных растворов и кровезаменителей.

Тел./факс: +7 (495) 794-89-30, +7 (495) 753-29-35; эл. почта: alium@binnopharm.ru.

Производитель

ООО «Производственная фармацевтическая компания «Алиум», Россия, 143442, Московская обл., Красногорский район, село Ангелово, Завод по производству инфузионных растворов и кровезаменителей.

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Производственная фармацевтическая компания «Алиум», Россия, 143442, Московская обл., Красногорский район, село Ангелово, Завод по производству инфузионных растворов и кровезаменителей.

Тел./факс: +7 (495) 794-89-30, +7 (495) 753-29-35; эл. почта: alium@binnopharm.ru .

Руководитель отдела регистрации ЛС Н.Г. Гордеева