

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**Метронидазол-АКОС****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Метронидазол-АКОС**Международное непатентованное или группировочное наименование:** метронидазол**Лекарственная форма:** раствор для инфузий**Состав**

Состав на 1 мл:

Действующее вещество:

Метронидазол 5,0 мг

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид 7,9 мг

Лимонной кислоты моногидрат 0,23 мг

Натрия гидрофосфат (динатрия фосфат безводный) 0,48 мг

Вода для инъекций до 1 мл

Описание

Прозрачная жидкость с зеленовато-желтым оттенком.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие антибактериальные средства; производные имидазола.**Код АТХ:** J01XD01**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Противопротозойный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы внутриклеточных транспортных белков анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа взаимодействует с ДНК клеток микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

Активен в отношении:

- простейших: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Lamblia spp.*;
- анаэробных бактерий: *Bacteroides spp.* (в том числе *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus*

spp., *Prevotella spp.* (в том числе *Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*), *Veillonella spp.*; *Gardnerella vaginalis*.

Минимальная подавляющая концентрация для этих штаммов составляет 0,125–6,25 мкг/мл.

Метронидазол 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 синергически с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов.

Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает сенсibilизацию к алкоголю (дисульфирамоподобное действие), стимулирует репаративные процессы.

Фармакокинетика

Абсорбция – высокая (биодоступность не менее 80 %). 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.

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) составляет от 6 до 40 мкг/мл в зависимости от дозы. Время достижения $C_{\max}$ – 1–3 ч. Связь с белками плазмы – 10–20 %.

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

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 нед – примерно 75 ч, соответственно, 32–

35 нед – 35 ч, 36–40 нед – 25 ч. Выводится почками 60–80 % (20 % в неизмененном виде), через кишечник – 6–15 %.

Почечный клиренс – 10,2 мл/мин. У больных с нарушением функции почек после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови (поэтому у больных с тяжелой почечной недостаточностью частоту приема следует уменьшать).

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

Метронидазол-АКОС рекомендуется для лечения инфекций, вызванных чувствительными к метронидазолу микроорганизмами:

- 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 spp.* и *Peptostreptococcus spp.*: 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 больных с опухолями – в качестве радиосенсибилизирующего лекарственного средства, в случаях, когда резистентность опухоли обусловлена гипоксией в клетках опухоли.

Противопоказания

Гиперчувствительность к метронидазолу или к любому из вспомогательных веществ, а также к другим производным нитроимидазола, лейкопения (в том числе в анамнезе), органические поражения центральной нервной системы (в том числе эпилепсия), печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз), беременность, период грудного вскармливания.

С осторожностью

Печеночная энцефалопатия, почечная недостаточность, острые и хронические

заболевания периферической и центральной нервной системы (риск утяжеления неврологической симптоматики).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Поскольку метронидазол проходит через плацентарный барьер и его действие на органогенез плода человека неизвестно, применение метронидазола во время беременности противопоказано.

Лактация

Метронидазол проникает в грудное молоко, поэтому применение метронидазола в период грудного вскармливания противопоказано.

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

Взрослым и детям 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 каждые 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 ч до начала операции; в случае необходимости, через 6–8 ч и

даже через 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 12-перстной 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.

Пациенты с нарушением 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 ч), в некоторых случаях может возникнуть необходимость дополнительного введения препарата.

Пациенты с нарушением функции 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.

Пациенты пожилого возраста

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, «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 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 и подострого мозжечкового синдрома (нарушение координации и синергизма движений, атаксия, дизартрия, нарушения походки, нистагм, тремор), которые являются обратимыми 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, расплывчатость контуров предметов, снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, нейропатия/неврит зрительного нерва.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы), развитие холестатического или смешанного гепатита и гепатоцеллюлярного поражения печени, иногда сопровождавшегося желтухой; у пациентов, получавших лечение метронидазолом в комбинации с другими антибактериальными средствами, наблюдались случаи развития печеночной недостаточности, потребовавшей проведения трансплантации печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд, гиперемия кожи, крапивница, пустулезная кожная сыпь, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

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

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

Лабораторные и инструментальные данные: уплощение зубца Т на электрокардиограмме.

Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота, атаксия.

Лечение

Специфический антидот отсутствует, симптоматическая и поддерживающая терапия. Метронидазол и его метаболиты хорошо выводятся при гемодиализе.

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 не прямых антикоагулянтов, что может приводить к удлинению протромбинового времени. В случае одновременного применения метронидазола и не прямых 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

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 оценивать 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 перестезиями, 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, недомогания, 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.

Содержание натрия

Препарат содержит 326,1 мг или 0,0142 моль натрия на 1 флакон.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Учитывая риск развития таких побочных реакций, как спутанность сознания, головокружение, галлюцинации, нарушение 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 во флаконы оранжевого или бесцветного стекла вместимостью 100 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатыми колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

1 флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

35 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в ящик из гофрированного картона (для стационаров).

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей

Публичное акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ПАО «Синтез»), Россия

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

Производитель

Публичное акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ПАО «Синтез»), Россия

Курганская обл., г.о. г. Курган, г. Курган, проспект Конституции, стр. 7/27.

Выпускающий контроль качества

Публичное акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ПАО «Синтез»), Россия

Курганская обл., г.о. г. Курган, г. Курган, проспект Конституции, стр. 7/32.