

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕТРОНИДАЗОЛ-ЭСКОМ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Метронидазол-ЭСКОМ

Международное непатентованное наименование: метронидазол

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав.

Действующее вещество:

Метронидазол - 5 г

Вспомогательные вещества:

Динатрия эдетата дигидрат - 0,1 г

Вода для инъекций - до 1 л

Теоретическая осмолярность - 295 мОсм/л

Описание: прозрачная бесцветная или с зеленоватым оттенком жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное и противопротозойное средство.

Код АТХ: J01XD01

Фармакологическое действие

Фармакодинамика. Противопротозойный и противомикробный препарат, производное 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 бактерий.

Метронидазол проявляет активность в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.*, а также в отношении грамотрицательных анаэробов *Bacteroides spp.* (в том числе *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium spp.* и некоторых грамположительных анаэробов (чувствительные штаммы *Eubacterium spp.*, *Clostridium*

spp., *Peptococcus niger.*, *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*.

К метронидазолу не чувствительны 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 дисульфирамоподобные реакции.

Фармакокинетика. При внутривенном введении 500 мг метронидазола в течение 20 мин максимальная концентрация (C_{max}) метронидазола в 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}) препарата в крови при последующем введении - 18 мкг/мл. При нормальном желчеобразовании концентрация метронидазола в желчи после внутривенного введения может значительно превышать концентрацию в плазме.

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 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 %.

Метаболизм: в организме метаболизируется около 30-60 % метронидазола путем гидроксирования, окисления и глюкуронирования. Основным 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, 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 пациентов с нарушением функции почек после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови. Поэтому у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью частоту применения 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

Препарат 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* 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 больных с опухолями - в качестве радиосенсибилизирующего лекарственного средства, в случаях, когда резистентность опухоли обусловлена гипоксией в клетках опухоли.

Противопоказания

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

С осторожностью

Беременность (II-III триместры) – только по «жизненным» показаниям, 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 проникает через плаценту, поэтому не следует назначать препарат в I триместр беременности, в дальнейшем следует применять только в том случае, если потенциальная польза от применения препарата для матери превышает возможный риск для плода.

Поскольку метронидазол проникает в грудное молоко, достигая в нем концентраций, близких концентрациям в плазме крови, рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время лечения препаратом.

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 8ч.
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 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: 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 обучения. 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, 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: переходящие 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 или желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» ферментов, (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы), развитие холестатического или смешанного гепатита и гепатоцеллюлярного поражения печени, иногда сопровождающегося 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 коричневатокрасноватый цвет, обусловленной наличием в моче водорастворимого метаболита метронидазола, дизурия, полиурия, цистит, недержание мочи, кандидоз.

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

Лабораторные и инструментальные данные: уплощение зубца Т на электрокардиограмме.

Передозировка

Симптомы: судороги, периферическая нейропатия, тошнота, рвота, нарушение координации движения.

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 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 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

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 парестезиям, атаксией, го-

ловокружением, 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 и 500 мл в стеклянные бутылки марки МТО для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов, закупоренные пробками медицинскими из термопластичной резины и обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными (алюминиево-пластиковыми (полипропилен)) с контролем первого вскрытия.

По 100, 200, 250, 400, 450 и 500 мл во флаконы полимерные (из полиэтилена высокого давления) с запаянной горловиной с крышками полимерными (из полиэтилена высокого давления) одно портовыми или двух портовыми или закупоренные пробками медицинскими из термопластичной резины и обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными (алюминиево-пластиковыми (полипропилен)) с контролем первого вскрытия.

На бутылку, флакон полимерный (из полиэтилена высокого давления) наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку, или самоклеящуюся этикетку с петлей для подвешивания бутылки.

По 1 бутылке, флакону полимерному с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают во вторичную потребительскую упаковку (пачка из коробочного картона). На пачку наносят информацию офсетным способом печати.

По 1 флакону полимерному с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в прозрачный полимерный пакет (вторичная потребительская упа-

ковка). Вторичный пакет изготовлен из полипропилена или полиэтилена высокого давления. На пакет наклеивают самоклеющуюся этикетку или наносят информацию офсетным способом печати.

Допускается нанесение текста инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата на поверхность пакета полимерного. В этом случае, инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата отдельно не вкладывается.

Бутылки стеклянные, полимерные флаконы совместимы с двусторонней канюлей для смешивания растворов.

Для стационаров. От 1 до 100 бутылок, флаконов полимерных по 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 и 500 мл препарата с равным количеством инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата помещают во вторичную (потребительскую) упаковку - коробки из гофрированного картона с/без решетками-«гнездами» из гофрированного картона.

По 20, 25, 28, 30, 32, 35, 40 или 70 бутылок, флаконов полимерных по 100, 150, 200, 250 мл препарата, по 15, 24, 25, 30 бутылок, флаконов полимерных по 300, 350, 400, 450 и 500 мл препарата с равным количеством инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата помещают во вторичную упаковку - ящики из гофрированного картона с/без решетками- «гнездами» из картона.

Срок годности

3 года. Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту. Для стационаров.

Наименование и адрес производителя:

Открытое акционерное общество Научно-производственный концерн «ЭСКОМ» (ОАО НПК "ЭСКОМ"), Россия, 355035, Ставропольский край, г. Ставрополь, Старомарьевское шоссе, д. 9 Г. Тел: +7(8652) 94-68-08, e-mail: info@escom.group

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии:

ООО Химико фармацевтический концерн «МИР» (ООО ХФК «МИР»), Россия, 355035, Ставропольский край, г. Ставрополь, Старомарьевское шоссе, 9 Г, пом. 43, Тел: +7(8652) 94-68-14, e-mail: MIR_026@bk.ru

Генеральный директор
ООО «Медпром Капитал»



Агарков Д.М.