

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Метронидазол-АКОС, 5 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метронидазол.

Каждый 1 мл раствора для инфузий содержит 5,0 мг метронидазола.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачная жидкость с зеленовато-желтым оттенком.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами

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.

Для профилактики послеоперационных анаэробных осложнений

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.

Псевдомембранозный колит, связанный с применением антибиотиков

500 мг 3–4 раза в сутки.

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

По 500 мг 3 раза в сутки в составе комбинированной терапии.

В качестве радиосенсибилизирующего лекарственного средства

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.

Особые группы пациентов

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

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.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов фармакокинетика метронидазола может изменяться, поэтому может возникнуть необходимость контроля концентрации метронидазола в плазме крови.

Дети

Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами

Дети старше 12 лет

Схема введения препарата у взрослых и детей старше 12 лет совпадает.

Дети в возрасте до 12 лет

7,5 мг/кг массы тела каждые 8 часов в течение 3 дней, затем в той же дозе через 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

Дети старше 12 лет

Схема введения препарата у взрослых и детей старше 12 лет совпадает.

Дети в возрасте до 12 лет

Схема введения препарата совпадает со схемой введения у взрослых, но разовая доза – 7,5 мг/кг массы тела.

Способ применения

Внутривенно, капельно.

Скорость введения 5 мл/мин.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к метронидазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1., 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Дисульфирам

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).

Этанол

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

Непрямые антикоагулянты (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.

Препараты 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.

Циклоспорин

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.

Циметидин

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

Лекарственные препараты, индуцирующие 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.

Фторурацил

Метронидазол уменьшает клиренс фторурацила, приводя к увеличению его токсичности.

Бусульфан

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

Недеполяризующие миорелаксанты (векурония бромид)

Не рекомендуется применять с недеполяризующими миорелаксантами (векурония бромид).

Сульфаниламиды

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 аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, концентрации триглицеридов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

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

Психические нарушения: психотические расстройства, включая спутанность сознания, галлюцинации; депрессия, бессонница, раздражительность, повышенная возбудимость.

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

Желудочно-кишечные нарушения: 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 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 коричневатокрасноватый цвет, обусловленное наличием в моче водорастворимого метаболита метронидазола, дизурия, полиурия, цистит, недержание мочи, кандидоз.

Общие нарушения и реакции 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота, атаксия.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие антибактериальные средства; производные имидазола.

Код АТХ: J01XD01.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Высокая абсорбция (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.

Биотрансформация

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

Элиминация

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия гидрофосфат (динатрия фосфат безводный)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

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

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

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

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

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

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001793)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 09.02.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Метронидазол-АКОС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>.