

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

МЕТРОНИДАЗОЛ, 5 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метронидазол.

Каждый мл раствора для инфузий содержит 5 мг метронидазола.

Каждый контейнер объемом 100 мл содержит 500 мг метронидазола.

Вспомогательные 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 бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость.

Теоретическая осмолярность – 313,8 мОсм/л.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 лет для лечения инфекций, вызванных чувствительными к препарату 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 (эндометриит, 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, аппендэктомии, 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:

- в начальной дозе 500-1000 мг, затем по 500 мг каждые 8 ч.
- 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.
- 500 мг каждые 8 часов.

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 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.

Псевдомембранозный колит, связанный с применением антибиотиков

По 500 мг 3-4 раза в сутки.

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

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

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 часов), 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.

Дети

Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых

Дети 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

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых

Дети в возрасте до 12 лет

Схема введения препарата одинакова с вышеуказанной, но разовая доза – 7,5 мг/кг массы тела.

Способ применения

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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к метронидазолу, другим производным 5-нитроимидазола или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- органические поражения ЦНС (в том числе эпилепсия);
- лейкопения (в т. ч. в анамнезе);
- печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз);
- беременность (I триместр);
- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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).

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 нежелательных 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.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит 14,2 ммоль натрия (331,2 мг) на 100 мл. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 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 нежелательных реакций.

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).

С сульфаниламидами

Сульфаниламиды усиливают противомикробное действие метронидазола.

С другими растворами, содержащими соли натрия

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Метронидазол противопоказан в I триместре беременности (см. раздел 4.3).

Во II и III триместре беременности препарат применяется только в том случае, если предлагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Метронидазол противопоказан в период лактации (см. раздел 4.3).

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

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

Учитывая риск развития таких нежелательных 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:

Ангioneвротический 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:

Переходящие 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, нарушение вкуса, «металлический» привкус во рту, снижение аппетита, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, кишечная колика, запор, панкреатит (обратимые случаи), изменение цвета языка/ «обложенный язык» (из-за разрастания грибковой микрофлоры).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Повышении 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 коричнево-красноватый 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:

Уплотнение зубца Т на электрокардиограмме.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

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, головокружение, атаксия; при приеме в качестве радиосенсибилизирующего средства – судороги, периферическая нейропатия.

Лечение

Симптоматическая и поддерживающая терапия. Специфический антидот отсутствует.

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

Противопаразитарный и противомикробный препарат. Метронидазол является производным 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 клеток микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели микроорганизмов.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* (*Lamblia intestinalis*) *Entamoeba histolytica*, а также грамотрицательных анаэробов (споро- и неспорообразующих) - *Bacteroides* spp. (в том числе *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Veillonella* 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* (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 дисульфирамоподобные реакции.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном введении 500 мг в течение 20 мин максимальная концентрация метронидазола в сыворотке крови составила через 1 ч. 35,2 мкг/мл; через 4 ч. – 33,9 мкг/мл; через 8 ч. – 25,7 мкг/мл; минимальная концентрация препарата в сыворотке крови при последующем введении – 18 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации – 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 метронидазола в плазме крови.

Распределение

Препарат 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 барьер. Объем распределения: взрослые – примерно 0,55 л/кг, новорожденные – 0,54-0,81 л/кг. Связывание с белками плазмы – 10-20%.

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 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.

Выведение метронидазола осуществляется почками – 60-80 % (20% выводится в неизменном виде); кишечником – 6-15 %. Почечный клиренс составляет 10,2 мл/мин.

Почечная недостаточность

У больных с нарушением функции почек после повторного введения препарата может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови, поэтому у больных с тяжелой почечной недостаточностью частоту приема метронидазола следует уменьшать. Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе (период полувыведения сокращается до 2,6 ч). При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфата дигидрат

Динатрия гидрофосфата додекагидрат

Натрия хлорид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мл в контейнер полимерный для инфузионных растворов из ПВХ с одним или с дополнительным инъекционным портом.

По 100 мл в контейнер полимерный для инфузионных растворов из полипропилена.

По 100 мл в контейнер полиолефиновый для инфузионных растворов.

На каждый контейнер или пакет наклеивают этикетку из бумаги или наносят текст термографическим методом.

По 1 контейнеру упаковывают в пакет из полиэтиленовой пленки или из пленки многослойной.

На каждый пакет с контейнером наклеивают этикетку самоклеящуюся с инструкцией по медицинскому применению или пакеты с контейнерами с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в групповую упаковку в ящик из гофрированного картона.

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

ООО «Авексима Сибирь»

652473, Россия, Кемеровская обл. - Кузбасс, г. Анжеро-Судженск, ул. Герцена, д. 7.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Авексима Сибирь»

652473, Россия, Кемеровская обл. - Кузбасс, г. Анжеро-Судженск, ул. Герцена, д. 7.

Тел./факс: (38453) 5-23-51.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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