

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

ЭЛЬПАСОЛ солофарм, 5 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метронидазол.

1 мл раствора содержит 5 мг метронидазол.

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 со светло-желтым или зеленовато-желтым оттенком жидкость.

Теоретическая осмолярность: 313 мОсм/л.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 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 – не более 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

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.

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

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

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

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

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

Детям 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 препарата внутрь. По показаниям осуществляют переход на прием метронидазола внутрь в соответствующей лекарственной форме.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к метронидазолу, к другим нитроимидазолам, к имидазолам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. Органические поражения ЦНС (в том числе эпилепсия), лейкопения (в том числе в анамнезе), печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз), I триместр беременности, период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Беременность (II и III триместры), почечная и/или печеночная недостаточность, острые и хронические заболевания ЦНС (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. На фоне применения метронидазола возможно обострение кандидоза.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит 325,9 мг натрия на 100 мл раствора, что 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 повышения 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 протромбированного 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 понижается 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 сочетать 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 аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, концентрации триглицеридов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан в I триместр беременности. Во II и III триместре беременности препарат применяется только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Поскольку метронидазол проникает в грудное молоко, достигая в нем концентраций, близких 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, 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

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

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

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, периферическая сенсорная нейропатия, судороги, сообщалось о развитии энцефалопатии и подострого мозжечкового синдрома (нарушение координации и синергизма движений, атаксия, дизартрия, нарушение 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.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нарушения слуха/потеря слуха (включая нейросенсорную глухоту).

Желудочно-кишечные нарушения: боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея, запор, снижение аппетита, анорексия, нарушение вкуса, «металлический» привкус во рту, сухость слизистой оболочки полости рта, глоссит, стоматит, панкреатит (обратимые случаи), изменение цвета языка/«обложенный язык» (из-за разрастания 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 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, приливы крови к кожным покровам, гиперемия кожи, крапивница, пустулезная кожная сыпь; фиксированная лекарственная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

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

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

Лабораторные и инструментальные данные: уплощение зубца Т на электрокардиограмме (ЭКГ).

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота, головокружение, в более тяжелых случаях – атаксия, парестезия и судороги.

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, фармакодинамические эффекты

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.

Препарат проявляет высокую активность в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, а также в отношении облигатных анаэробов (споро- и неспорообразующих) – *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. distasonis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., чувствительных штаммов *Eubacterium*. 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.

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 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 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; минимальная концентрация препарата ($C_{\min}$) при последующем введении – 18 мкг/мл.

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. Связь с белками плазмы крови – 10–20 %.

При внутривенном введении 500 мг метронидазола в течение 20 минут пациентам с анаэробной инфекцией концентрация препарата в сыворотке крови составила через час 35,2 мкг/мл, через 4 часа – 33,9 мкг/мл, через 8 часов – 25,7 мкг/мл. При нормальном желчеобразовании концентрация метронидазола в желчи после внутривенного введения может значительно превышать концентрацию метронидазола в плазме крови.

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 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, в 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия гидрофосфат

Лимонная кислота безводная

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)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке (флакон в пачке/гофрокоробе) при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 или 200 мл во флаконы полипропиленовые (не содержат ПВХ), изготовленные по технологии "blow-fill-seal" «выдув-наполнение-герметизация» из гранул полипропилена марки Purell или полипропилена марки Bormed, или полипропилена марки SIBEX, или полипропилена для инфузионных и инъекционных препаратов в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи действующего издания. Флаконы имеют 2 типа.

Тип 1 (Полифлак) – флаконы полипропиленовые с запаянной горловиной, с самоспадающим корпусом, со шкалой и петлей-держателем, с приваренными полипропиленовыми колпачками. Колпачки могут быть с 2-мя отдельными стерильными портами, закрытыми защитными полипропиленовыми заглушками, либо иметь 2 стерильных порта, закрытых защитной алюминиевой фольгой. В случае с 2-мя отдельными стерильными портами при вскрытии одного порта стерильность другого сохраняется.

Тип 2 (Полифлак ЕН) – флаконы полипропиленовые с запаянной горловиной, с самоспадающим корпусом, со шкалой и петлей-держателем, и головкой, предназначенной для присоединения стандартной инфузионной системы. Каждый флакон закрывается полипропиленовой крышкой, допускается обертывание пленкой.

Один флакон вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Для стационаров

По 36 флаконов по 100 мл или по 20 флаконов по 200 мл вместе с равным количеством инструкций по применению в гофрокоробе из картона.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

grtx@grotexmed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 800 700 04 73

ccc@grotexmed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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