

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метронидазол.

Каждый мл раствора содержит 5 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 светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком жидкость.

Теоретическая осмолярность: 286,3 мОсм/л.

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

– Инфекции, вызываемые *Bacteroides spp.* (в том числе [т.ч.] *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*): инфекции костей и суставов, инфекции центральной нервной системы (ЦНС), в т.ч. 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 двенадцатиперстной кишки, связанные с *Helicobacter pylori*;

– Профилактика послеоперационных осложнений (особенно вмешательства на ободочной кишке, параректальной области, аппендэктомия, гинекологические операции).

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 часов.
- 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.

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 часов 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 двенадцатиперстной кишки, связанные с Helicobacter pylori

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

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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушениями 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.

Пациенты с нарушениями 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.

Дети

Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами

Дети старше 12 лет

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

Дети старше 12 лет

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, к другим нитроимидазолам, к имидазолам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- органические поражения ЦНС (в т.ч. эпилепсия);
- лейкопения (в т.ч. в анамнезе);

- печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз);
- беременность;
- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Почечная/печеночная недостаточность. Печеночная энцефалопатия, острые и хронические заболевания периферической и 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 побочных 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

Данный препарат содержит 328,91 мг натрия 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 коррекции 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 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 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

Поскольку метронидазол проникает в грудное молоко, достигая в нем концентраций, близких к концентрациям в плазме крови матери, рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время лечения и в течение 12 – 24 часов после прекращения лечения

препаратом.

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

Учитывая риск развития таких побочных 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:

Агранулоцитоз, нейтропения и тромбоцитопения, лейкопения.

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 (например, спутанности сознания) и подострого мозжечкового синдрома (нарушение координации и синергизма движений, атаксия, дизартрия, нарушения походки, нистагм и тремор), которые подвергаются обратному развитию 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), шум в ушах.

Желудочно-кишечные нарушения:

Боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея, глоссит, стоматит, нарушения вкусовых ощущений («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 (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы), развитие холестатического или смешанного гепатита и гепатоцеллюлярного поражения печени, иногда сопровождающегося желтухой.

У пациентов, получавших лечение метронидазолом в комбинации с другими антибиотиками, 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 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.

Сообщения 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.

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, атаксия.

Лечение

Симптоматическое. Специфического антидота нет. Метронидазол и его метаболиты хорошо выводятся путем гемодиализа.

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

Метронидазол является противомикробным и противопротозойным средством, 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 микроорганизмов.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, а также грамотрицательных анаэробов *Bacteroides spp.* (в т.ч. *B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium spp.* и некоторых грамположительных анаэробов (чувствительные штаммы *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus spp.*). Минимальная подавляющая концентрация (МПК) для этих штаммов составляет 0,125-6,25 мкг/мл. В сочетании с амоксициллином проявляет

активность в отношении *Helicobacter pylori* (амоксциллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу).

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном введении 500 мг метронидазола в течение 20 минут больным с анаэробной инфекцией максимальная концентрация препарата (C_{max}) в сыворотке крови через 1 час составляет 35,2 мкг/мл, через 4 часа – 33,9 мкг/мл, через 8 часов – 25,7 мкг/мл; C_{min} (минимальная концентрация препарата) 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 барьер (ГЭБ) 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 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 часов (от 6 до 12 часов), при алкогольном поражении печени – 18 часов (от 10 до 29 часов), у новорожденных, родившихся при сроке беременности 28-30 недель – примерно 75 часов, 32-35 недель – 35 часов, 36-40 недель – 25 часов. Выводится почками 60-80 % (20 % в неизменном виде), через кишечник – 6-15 %.

Почечная недостаточность

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 часов). При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия гидрофосфата додекагидрат (натрий фосфорнокислый двузамещенный 12-водный)

Натрия дигидрофосфат (натрий фосфорнокислый однозамещенный 2-водный)

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 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 в бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов, укупоренные пробками резиновыми (типа 4ц) и обжатые алюминиевыми колпачками.

На бутылку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или мелованной, или писчей, или самоклеящуюся.

Каждую бутылку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары типа хромовый или хром-эрзац.

По 35 бутылок помещают в ящики из картона гофрированного с приложением инструкций по медицинскому применению в количестве, соответствующем количеству бутылок (для стационаров).

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

Особые требования к утилизации отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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