

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 содержит 5 мг метронидазола.

Вспомогательные вещества, которые 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.

Прозрачный раствор с зеленовато-желтоватым оттенком.

Теоретическая осмолярность 337 мОсм/л.

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

Препарат Метронидазол показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 до 18 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 (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 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 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 язвенная болезнь двенадцатиперстной 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.

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

Пожилые пациенты

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 тяжелым нарушением 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 производным 5-нитроимидазола или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- органические поражения центральной нервной системы (в т.ч. эпилепсия);
- лейкопения (в т.ч. 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 – III триместры (только по жизненным показаниям), детский возраст до 12 лет, 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 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. На фоне применения метронидазола возможно обострение кандидоза.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 356 мг натрия на 100 мл. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

С дисульфирамом

Сообщалось о развитии психотических реакций у пациентов, получивших 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 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 сочетать 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 проникает через плаценту, поэтому не следует назначать препарат в I триместр беременности. Применение препарата во II-III триместрах беременности возможно только в тех случаях, 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 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 скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены в соответствии с классификацией поражения органов и систем органов согласно словарю MedDRA.

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

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

Нарушения психики: 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 моз-

жечкового 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).

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 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 подкожной клетчатки: сыпь, зуд, гиперемия кожи, приливы крови к кожным покровам, 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

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; в более тяжелых случаях – атаксия, парестезии и судороги.

Лечение

Симптоматическая и поддерживающая терапия.

Метронидазол и его метаболиты хорошо выводятся путем гемодиализа.
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

Метронидазол является эффективным антипротозойным и антибактериальным средством широкого спектра действия. 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.

Фармакодинамические эффекты

Препарат проявляет высокую активность в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* (*Lambia intestinalis*), *Entamoeba histolytica*, а также в отношении облигатных анаэробов (споро- и неспорообразующих) – *Bacteroides* spp. (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium* spp. и некоторых грамположительных анаэробов (чувствительные штаммы *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp.).

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).

Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает дисульфирамоподобные реакции.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном введении 500 мг метронидазола в течение 20 мин максимальная концентрация ($C_{\max}$) препарата 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 ($C_{\min}$) препарата в сыворотке крови при последующем введении – 18 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации ($TC_{\max}$) – 30-60 мин, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 6-8 ч.

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 и плацентарный барьер.

Объем распределения: взрослые – примерно 0,55 л/кг, новорожденные – 0,54-0,81 л/кг. Связь с белками плазмы – 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 %.

Почечный клиренс – 10,2 мл/мин. У пациентов с нарушением функции почек после повторного введения препарата может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови, поэтому у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью частоту приема метронидазола следует уменьшать 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
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мл в бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов вместимостью 100 мл или бутылки стеклянные для фармацевтических и инфузионных препаратов, укупоренные пробками из резины и обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными.

Бутылку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Для стационаров:

- 1 бутылку по 100 мл вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в

ящики из гофрированного картона с прокладками, с перегородками или решетками («гнездами») без предварительной укладки в пачки.

- 12 бутылок по 100 мл вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в ящики из гофрированного картона с прокладками, с перегородками или решетками («гнездами») без предварительной укладки в пачки.

- 35 бутылок по 100 мл вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в ящики из гофрированного картона с прокладками, с перегородками или решетками («гнездами») без предварительной укладки в пачки.

- от 1 до 35 бутылок по 100 мл вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в ящики из гофрированного картона с прокладками, с перегородками или решетками («гнездами») без предварительной укладки в пачки.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ОАО "ДАЛЬХИМФАРМ"

Адрес: 680001, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Ташкентская, д. 22

Телефон/факс: (4212) 53-91-86

Адрес электронной почты: dhf@dhf.khv.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ОАО "ДАЛЬХИМФАРМ"

Адрес: 680001, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Ташкентская, д. 22

Телефон/факс: (4212) 53-91-86

Адрес электронной почты: dhf@dhf.khv.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Метронидазол доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <http://eec.eaeunion.org/>.