

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.

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**

Препарат Метронидазол показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 лет 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 двенадцатиперстной 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

- 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 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

Взрослым: 500 мг 3–4 раза в сутки.

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

Взрослым: по 500 мг 3 раза в сутки в составе комбинированной терапии.

В качестве радиосенсибилизирующего лекарственного средства

Взрослым: 160 мг/кг массы тела или 4–6 г/м² поверхности тела за 0,5–1 ч до начала облучения. Применяют перед каждым сеансом в течение 1–2 недель. В оставшийся период лучевого лечения метронидазол не применяют. Максимальная 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 часов), в некоторых случаях, может возникнуть необходимость дополнительного введения препарата.

Пациенты с тяжелыми 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.

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 совпадает со схемой введения у взрослых, 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 любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- органические поражения центральной нервной системы (в том числе эпилепсия);
- печеночная недостаточность (в случае применения больших доз);
- лейкопения (в том числе в анамнезе);
- беременность;
- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

С осторожностью применять при печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности, острых и хронических заболеваниях 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.

Пациентами 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.

В случае снижения функции печени метаболизм метронидазола замедляется, поэтому действующее вещество и его метаболиты могут накапливаться в плазме крови. В этих случаях требуется уменьшение дозы препарата. Таким пациентам следует с осторожностью назначать метронидазол. Нарушение функции почек не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры метронидазола, поэтому дозу препарата можно не менять. Однако после процедуры гемодиализа может потребоваться дополнительное введение препарата в связи с уменьшением периода его полувыведения. У пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин, не находящихся на гемодиализе, метаболиты метронидазола могут накапливаться в крови. В таком случае рекомендуется проведение гемодиализа, перитонеальный диализ неэффективен. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, получающих препарат Метронидазол одновременно с кортикостероидами или предрасположенных к развитию отеков. Существует возможная связь между внезапным развитием синдрома Стивена-Джонсона/токсическим эпидермальным некролизом и одновременным приемом мебендазола и метронидазола. Поэтому следует избегать одновременного применения мебендазола и метронидазола.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит 14,4 ммоль (331,2 мг) натрия на 100 мл, 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 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 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).

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 аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактадегидрогеназы, 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 часа после прекращения лечения препаратом.

Фертильность

Данные отсутствуют.

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 реакции

Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицированы следующим образом: очень часто (≥ 10), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: лейкопения, нейтропения.

Очень редко: агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: ангионевротический отек.

Очень редко: анафилактический шок.

Психические нарушения:

Нечасто: психотические расстройства, включая спутанность сознания, галлюцинации; депрессия.

Частота неизвестна: бессонница, раздражительность, повышенная возбудимость.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: головная боль.

Нечасто: периферическая сенсорная нейропатия, судороги, головокружение.

Редко: асептический менингит.

Очень редко: 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.

Нарушения со стороны органа зрения:

Редко: диплопия, миопия.

Очень редко: преходящие нарушения зрения, такие как расплывчатость контуров предметов, снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия; нейропатия/неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

Частота неизвестна: нарушения слуха/потеря слуха (включая нейросенсорную глухоту), шум в ушах.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота.

Часто: боли в эпигастрии, диарея, стоматит, глоссит, сухость слизистой оболочки полости рта.

Нечасто: снижение аппетита, анорексия, рвота, «металлический» привкус во рту, изменение цвета языка/ «обложенный язык» (из-за разрастания грибковой микрофлоры).

Редко: запор.

Очень редко: панкреатит (обратимые случаи).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко: 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:

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница, гиперемия кожи.

Редко: пустулезная кожная сыпь.

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: дизурия, полиурия, цистит, недержание мочи, кандидоз.

Редко: окрашивание мочи в коричневато-красноватый цвет, обусловленной наличием в моче водорастворимого метаболита метронидазола.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Нечасто: лихорадка, слабость, заложенность носа, артралгии.

Очень редко: тромбоз (боль, гиперемия или отечность в месте введения).

Лабораторные и инструментальные данные:

Нечасто: 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота, атаксия.

Лечение

Симптоматическое. Специфический антидот отсутствует. 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

Метронидазол является производным 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.

Фармакодинамические эффекты

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* (амоксициллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу).

К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергично с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов.

Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает дисульфирамоподобные реакции.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном (в/в) введении 500 мг в течение 20 мин максимальная концентрация ($C_{\max}$) в сыворотке крови через 1 ч – 35,2 мкг/мл. Концентрация метронидазола в сыворотке крови через 4 ч – 33,9 мкг/мл, через 8 ч – 25,7 мкг/мл; минимальная концентрация при последующем введении – 18 мкг/мл.

Распределение

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. $C_{\max}$ составляет от 6 до 40 мкг/мл в зависимости от дозы. Связь с белками плазмы – 10–20 %.

Время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{\max}}$) – 30–60 мин, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 6–8 ч. При нормальном желчеобразовании концентрация метронидазола в желчи после в/в 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 недель – примерно 75 ч, 32–35 недель – 35 ч, 36–40 недель – 25 ч. Выводится почками 60–80 % (20 % в неизмененном 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 гидрофосфата додекагидрат (натрий фосфорнокислый двузамещенный 12-водный)

Натрия дигидрофосфат (натрия фосфат однозамещенный)

1М раствор хлористоводородной кислоты (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

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 упаковки

По 100 мл в бутылках стеклянных для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов, укупоренных резиновыми пробками и обжатыми колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1. Каждую бутылку вместе с инструкцией по применению препарата помещают в пачку из картона.
2. Для стационаров. По 56 бутылок с равным количеством инструкций по применению препарата помещают в групповую упаковку – ящики из картона гофрированного.

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

ПАО «Биосинтез»

Пензенская обл., г. Пенза, ул. Дружбы, стр. 4.

Телефон: +7(8412) 96-96-27, 8-800-100-40-05

Факс: +7(8412) 96-96-27

Адрес электронной почты: Biosintez.Info@sunpharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ПАО «Биосинтез»

Пензенская обл., г. Пенза, ул. Дружбы, стр. 4.

Телефон: +7(8412) 96-96-27, 8-800-100-40-05

Факс: +7(8412) 96-96-27

Адрес электронной почты: Biosintez.Hotline@sunpharma.com

8. НОМЕР 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://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC