

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.

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 жидкость от бесцветного до светло-желтого или зеленовато-желтого цвета.

Теоретическая осмолярность 337 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 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 12-перстной кишки, связанные с *Helicobacter pylori*;
- Профилактика послеоперационных осложнений (особенно вмешательства на ободочной кишке, параректальной области, аппендэктомия, гинекологические операции);
- Лучевая терапия пациентов 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 ч в течение 3 дней, затем в той же дозе через каждые 12 ч.
- 3) 500 мг каждые 8 ч.

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 ч 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.

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.

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.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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 печеночной недостаточностью

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.

Дети

Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами

Дети в возрасте от 12 до 18 лет

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

Дети в возрасте от 0 до 12 лет

7,5 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 3 дней, затем в той же дозе каждые 12 ч. 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 в возрасте от 12 до 18 лет

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

Дети в возрасте от 0 до 12 лет

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

Способ применения

Внутривенно, капельно.

Скорость введения 5 мл/мин.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к метронидазолу или к другим производным нитроимидазола, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- органические поражения центральной нервной системы (ЦНС) (в т.ч. эпилепсия);
- лейкопения;
- печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз);
- беременность (см. раздел 4.6);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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 количества 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).

При применении препарата может наблюдаться обострение кандидоза.

Влияние на результаты лабораторных и других диагностических исследований

При лабораторных исследованиях во время применения препарата возможны затруднения при определении активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы, концентрации триглицеридов.

Необходимо принимать во внимание, что метронидазол может иммобилизовать трепонемы, что приводит к ложноположительному тесту Нельсона.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 7,7 ммоль (177 мг), 15,4 ммоль (354 мг) и 30,8 ммоль (708 мг) натрия на 50 мл, 100 мл и 200 мл раствора, соответственно. Это 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 АСТ, АЛТ, 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 нежелательных реакций, как спутанность сознания, головокружение, галлюцинации, нарушение зрения (см. раздел 4.8), рекомендуется во время лечения воздерживаться от управления транспортными средствами, от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Представленные ниже нежелательные лекарственные реакции сгруппированы на основании системно-органных классов MedDRA.

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

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: головная боль, головокружение, периферическая сенсорная нейропатия, судороги; сообщалось о развитии энцефалопатии (например, спутанность 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, нечеткость зрения, 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, воспаление слизистой оболочки полости рта (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 чрезмерного роста грибковой микрофлоры).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» ферментов (АСТ, 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 сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: возможно 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, артралгия, слабость, тромбоз (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 (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 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://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота, атаксия.

Лечение

Специфический антидот отсутствует, симптоматическая и поддерживающая терапия. 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 и фармакодинамические эффекты

Противопротозойный и противомикробный препарат, производное 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 клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели микроорганизмов.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Lambia* spp., а также облигатных анаэробов *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*) и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *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 синергидно с антибиотиками, активными в отношении 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 в плазме крови ($C_{\max}$) через 1 ч – 35,2 мкг/мл, через 4 ч – 33,9 мкг/мл, через 8 ч – 25,7 мкг/мл; минимальная концентрация ($C_{\min}$) в плазме крови при последующем введении – 18 мкг/мл, $T_{C_{\max}}$ в плазме крови – 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 в плазме.

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 и плацентарный барьер. Объем распределения: взрослые – примерно 0,55 л/кг, новорожденные – 0,54–0,81 л/кг. Связь 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 ($T_{1/2}$) 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 %.

Метронидазол и его основные метаболиты быстро удаляются из плазмы крови при гемодиализе ($T_{1/2}$ сокращается до 2,6 ч). При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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 30 °С в оригинальной упаковке (пачке/ гофроящике) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

50 мл, 100 мл, 200 мл в контейнеры полимерные из пленки полиолефиновой с одним или двумя портами.

1 контейнер и инструкция по применению в пачке картонной.

Для стационаров: 72 контейнера по 50 мл или 100 мл, 30 контейнеров по 200 мл в пакетах из пленки или без них и равное количество инструкций по применению в гофроящике.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.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) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.