

## **Склад**

*діюча речовина:* метронідазол;

1 мл розчину містить метронідазолу 5 мг;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид; натрію дигідрофосфату дигідрат; кислота лимонна, моногідрат; вода для ін'єкцій.

## **Лікарська форма**

Розчин для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий зеленувато-жовтий розчин.

## **Фармакотерапевтична група**

Антимікробні засоби для системного застосування. Похідні імідазолу. Код АТХ J01X D01.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Метронідазол - це стабільна сполука, здатна проникати у мікроорганізми. В анаеробних умовах метронідазол утворює з мікробною піруват-фередоксин-оксидоредуктазою нітрозорадикали шляхом окиснення фередоксину і флаводоксину. Нітрозорадикали утворюють продукти приєднання з основними парами ДНК, що призводить до розриву ланцюгів ДНК і до загибелі клітин.

Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) встановлена Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості, точки переривання, що відділяють чутливі організми (S) від резистентних (R), такі:

грампозитивні анаероби (S: < 4 мг/мл, R> 4 мг/мл);

грамнегативні анаероби (S: < 4 мг/мл, R > 4 мг/мл).

Перелік чутливих і резистентних мікроорганізмів

(За даними Центрального управління з аналізу даних щодо резистентності антибіотиків системної дії, Німеччина, грудень 2009 р.)

Анаероби: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*<sup>0</sup>, *Clostridium perfringens*<sup>0Δ</sup>, *Fusobacterium* spp.<sup>0</sup>, *Peptoniphilus* spp.<sup>0</sup>, *Peptostreptococcus* spp.<sup>0</sup>, *Porphyromonas* spp.<sup>0</sup>, *Prevotella* spp., *Veillonella* spp.<sup>0</sup>.

Інші мікроорганізми: *Entamoeba histolytica*<sup>0</sup>, *Gardnerella vaginalis*<sup>0</sup>, *Giardia lamblia*<sup>0</sup>, *Trichomonas vaginalis*<sup>0</sup>.

Штами, набула чутливість яких може становити проблему:

Грамнегативні аероби: *Helicobacter pylori*.

Природнорезистентні мікроорганізми: всі облигатні аероби:

Грампозитивні мікроорганізми: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.

Грамнегативні мікроорганізми: *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus* spp.

<sup>0</sup> На час публікації цих таблиць доступних даних не існувало. У первинній літературі наведено імовірні стандартні референтні посилання і терапевтичні рекомендації з чутливості відповідних штамів.

<sup>Δ</sup> Можна застосовувати лише пацієнтам з алергією на пеніцилін.

Механізми резистентності до метронідазолу

Механізми резистентності до метронідазолу на цей час досліджені лише частково. Резистентність до метронідазолу *Helicobacter pylori* спричинена мутаціями генів, що кодують НАДФН-нітроредуктазу. Ці мутації призводять до обміну амінокислот, що спричиняє неактивність ензимів. Таким чином, етапу активації метронідазолу активним нітрозорадикалом не відбувається.

Штами *Bacteroides* резистентні до метронідазолу завдяки генам, що кодують нітроїмідазолредуктази, які перетворюють нітроїмідазоли в аміноїмідазоли, внаслідок чого утворення антибактеріально ефективних нітрозорадикалів інгібується. Існує повна перехресна резистентність між метронідазолом та іншими нітроїмідазольними похідними (тінідазолом, орнідазолом, німоразолом).

Розповсюдженість набутої чутливості індивідуальних штамів може змінюватися залежно від регіону і з часом. Тому необхідно використовувати специфічні місцеві дані, особливо для ефективного лікування тяжких інфекцій. У випадку сумнівів щодо ефективності метронідазолу, пов'язаних з місцевою картиною резистентності, слід скористатися порадою експерта. Необхідно встановити мікробіологічний діагноз, включаючи визначення штамів мікроорганізмів та їх чутливість до метронідазолу, особливо у випадку тяжкої інфекції або

неефективності лікування.

Фармакокінетика.

Оскільки метронідазол слід вводити внутрішньовенно, його біодоступність становить 100 %.

Розподіл

Метронідазол після введення широко метаболізується у тканинах організму. Метронідазол виявлено у більшості тканин і рідин організму, включаючи жовч, кістки, церебральний абсцес, спинномозкову рідину, печінку, слину, сім'яну рідину і виділення з піхви, де досягаються концентрації, близькі до концентрації у плазмі крові. Він також проникає через плаценту і виявляється у материнському молоці у концентраціях, еквівалентних концентраціям у сироватці крові. Зв'язування з протеїнами становить менше 20 %, видимий об'єм розподілу становить 36 літрів.

Біотрансформація

Метронідазол метаболізується у печінці шляхом окиснення бокових ланцюгів та утворення глюкуроніду. Його метаболіти включають продукт кислотного окиснення, гідроксильне похідне і глюкуронід. Основний метаболіт у сироватці крові - гідроксильований метаболіт, а основний метаболіт у сечі - кислотний.

Виведення

Приблизно 80 % речовини виводиться із сечею, з них менше 10 % - у незмінній формі. Невелика кількість виводиться печінкою. Період напіввиведення становить 8 (6-10) годин. Характеристики у спеціальних групах пацієнтів

Ниркова недостатність затримує виділення лише незначною мірою.

При тяжких захворюваннях печінки слід очікувати на затримку плазмовеого кліренсу і подовження періоду напіввиведення із сироватки крові (до 30 годин).

## **Показання**

Лікування та профілактика інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до метронідазолу (в основному анаеробними бактеріями).

Лікування ефективно у випадках:

- інфекцій центральної нервової системи (включаючи абсцес мозку, менінгіт);

- інфекцій легенів і плеври (включаючи некротизуючу пневмонію, аспіраційну пневмонію, абсцес легенів);
- ендокардиту;
- інфекцій шлунково-кишкового тракту і черевної порожнини, включаючи перитоніт, абсцес печінки, інфекції після операцій на товстій або прямій кишці, гнійні ураження абдомінальної або тазової порожнини;
- гінекологічних інфекцій (включаючи ендометрит після гістеректомії або кесаревого розтину, пологову гарячку, септичний аборт);
- інфекцій ЛОР-органів і ротової порожнини (включаючи ангіну Сімановського-Плаута-Вінсента);
- інфекцій кісток і суглобів (включаючи остеомієліт);
- газової гангрени;
- септицемії з тромбофлебітом.

При змішаних аеробних та анаеробних інфекціях слід застосовувати додатково відповідні антибіотики для лікування аеробних інфекцій.

Профілактичне застосування завжди показане перед операціями з високим ризиком анаеробних інфекцій (перед гінекологічними та інтраабдомінальними операціями).

При застосуванні метронідазолу слід враховувати національні та міжнародні рекомендації щодо належного застосування антимікробних препаратів.

### **Протипоказання**

Гіперчутливість до метронідазолу, інших нітроїмідазольних похідних або до будь-якої допоміжної речовини препарату, органічні ураження ЦНС, захворювання системи крові, печінкова недостатність (якщо необхідно призначати високі дози препарату).

Не рекомендується застосовувати препарат у комбінації з дисульфірамом або алкоголем.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії**

Пацієнтам необхідно радити не приймати алкоголь під час лікування метронідазолом і принаймні 48 годин після закінчення лікування через можливість дисульфірамподібної реакції (ефект антабусу). Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які одночасно застосовували метронідазол та дисульфірам.

*Антибіотики та сульфаніламід.* Антимікробна дія лікарського засобу Метронідазол-Новофарм посилюється у комбінації з антибіотиками та сульфаніламидами.

*Пероральна терапія антикоагулянтами.* Посилення ефектів пероральних антикоагулянтів та підвищення ризику геморагічних ускладнень через сповільнення їх метаболізму у печінці. Необхідно частіше здійснювати нагляд за рівнями МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Рекомендується коригування дози перорального антикоагулянту під час прийому метронідазолу та протягом 8 днів після його відміни.

*Особливі проблеми стосовно МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення).*

Багато випадків підвищення активності пероральних антикоагулянтів спостерігалось у пацієнтів, які лікувались антибіотиками. Факторами ризику можуть бути інфекційні, запальні захворювання та загальний стан здоров'я. Важко визначити роль інфекційної патології та її лікування у частоті МНС. Однак деякі види антибактеріальних засобів потребують особливої уваги. Це стосується фторхінолонів, макролідів, циклінів, клотримазолу та деяких цефалоспоринів.

Необхідно проводити моніторинг рівня протромбіну. Не існує ніякої взаємодії з гепарином.

У пацієнтів, які одночасно лікувались літієм та метронідазолом, спостерігалася затримка літію, що супроводжувалась ознаками можливого пошкодження нирок. Перед введенням метронідазолу лікування літієм треба обмежити або відмінити. Для пацієнтів, які лікуються літієм, необхідно проводити моніторинг концентрацій у плазмі літію, креатиніну та електролітів у той час, коли вони лікуються метронідазолом.

Фенітоїн та фенобарбітал: на тлі застосування фенобарбіталу або фенітоїну метаболізм метронідазолу здійснюється з набагато більшою, ніж у нормі швидкістю, тому період напіввиведення скорочується приблизно до 3 годин.

Метронідазол знижує кліренс 5-фторурацилу і тому може в результаті призводити до збільшення токсичності 5-фторурацилу.

Пацієнти, які отримують циклоспорин, мають ризик підвищення рівнів циклоспорину у плазмі крові. Якщо комбіноване застосування необхідне, слід проводити ретельний моніторинг циклоспорину та креатиніну в сироватці крові.

Метронідазол може підвищувати рівні бісульфату у плазмі крові, що може призводити до тяжкої бісульфатної токсичності.

## Аміодарон

При одночасному застосуванні метронідазолу та аміодарону повідомлялося про подовження інтервалу QT та *torsade de pointes*. При застосуванні аміодарону у комбінації з метронідазолом може бути доцільним моніторинг інтервалу QT на ЕКГ. Пацієнтам, які лікуються амбулаторно, слід порадити звернутися до лікаря при появі симптомів, що можуть вказувати на *torsade de pointes*, таких як запаморочення, прискорене серцебиття або втрата свідомості.

## Карбамазепін

Метронідазол може пригнічувати метаболізм карбамазепіну і внаслідок цього підвищувати його плазмові концентрації.

## Циметидин

Одночасне застосування циметидину в окремих випадках може зменшувати виведення метронідазолу і відповідно призводити до зростання концентрацій останнього у сироватці крові.

## Контрацептиви

Деякі антибіотики в окремих випадках можуть знижувати ефективність пероральних контрацептивів, впливаючи на бактеріальний гідроліз стероїдних кон'югатів у кишечнику і таким чином знижуючи повторне всмоктування некон'югованих стероїдів, унаслідок чого плазмові рівні активних стероїдів знижуються. Ця незвичайна взаємодія може відзначатися у жінок з високим рівнем виділення стероїдних кон'югатів з жовчю. Відомі випадки неефективності пероральних контрацептивів були пов'язані із застосуванням різних антибіотиків, включаючи ампіцилін, амоксицилін, тетрацикліни, а також метронідазол.

## Мікофенолят мофетил

Речовини, що змінюють шлунково-кишкову флору (наприклад антибіотики), можуть знижувати оральну біодоступність препаратів мікофенолової кислоти. Під час терапії протиінфекційними засобами рекомендується ретельний клінічний і лабораторний моніторинг для виявлення зменшення імуносупресивного ефекту мікофенолової кислоти.

## Такролімус

Одночасне застосування метронідазолу може призводити до зростання концентрації такролімусу у крові. Імовірний механізм пригнічення печінкового метаболізму такролімусу проходить за допомогою CYP 3A4. Слід часто перевіряти рівні такролімусу у крові і функцію нирок і відповідно коригувати

дозування, особливо після початку відміни терапії метронідазолом пацієнтам, стабілізованим на режимі прийому такролімусу.

Вплив на паралітичні тести

Слід пам'ятати, що метронідазол здатен іммобілізувати трепонеми, що може призводити до хибно-позитивного тесту Нельсона.

### **Особливості щодо застосування**

Обережно призначати препарат хворим на епілепсію, із захворюваннями ЦНС зі зниженим судомним порогом.

Пацієнтам з тяжкими ураженнями печінки, порушеним гемопоезом (включаючи гранулоцитопенію), метронідазол слід застосовувати лише у випадку, якщо очікувана користь переважає потенційну небезпеку.

Під час застосування лікарського засобу не слід вживати алкоголь, оскільки можливе виникнення дисульфірамоподібної реакції: біль у животі, що носить спастичний характер, нудота, блювання, головний біль, припливи.

Метронідазол не має прямої дії проти аеробних або факультативно анаеробних бактерій.

Якщо в анамнезі є гематологічні розлади або у разі лікування великими дозами метронідазолу та/або довготривалому застосуванні рекомендується регулярно проводити моніторинг кількості лейкоцитів.

Рекомендується проводити клінічний або лабораторний моніторинг (особливо кількість лейкоцитів), а якщо введення метронідазолу продовжується більше 10 днів, моніторинг є обов'язковим. Особливу увагу слід звернути на наявність таких небажаних реакцій як периферична або центральна нейропатія (симптомами якої є парестезія, атаксія, запаморочення, судомні напади).

Тривалість лікування метронідазолом або препаратами, що містять інші нітроїмідазоли, не повинна перевищувати 10 днів. Лише в особливих вибраних випадках у разі нагальної потреби період лікування можна подовжити у супроводі відповідного клінічного і лабораторного моніторингу. Повторну терапію слід максимально обмежити до окремих вибраних випадків. Слід чітко дотримуватися цих обмежень, оскільки не можна виключати можливої мутагенної активності метронідазолу, а також через підвищення частоти розвитку певних пухлин, що було зафіксоване у дослідженнях на тваринах.

У випадку тяжких реакцій гіперчутливості (включаючи анафілактичний шок), лікування метронідазолом необхідно негайно припинити і розпочати загальну невідкладну терапію.

Тяжка персистуюча діарея, що з'являється під час лікування або протягом наступних тижнів, може бути наслідком псевдомембранозного коліту (у багатьох випадках спричиненого *Clostridium difficile*), див. розділ «Побічні реакції». Це захворювання кишечника, спричинене антибіотиками, може загрожувати життю і потребує негайного відповідного лікування. Не можна приймати препарати, що пригнічують перистальтику.

Метронідазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з активними або хронічними тяжкими захворюваннями периферичної або центральної нервової системи через ризик неврологічного загострення.

Існує імовірність, що після знищення *Trichomonas vaginalis* може зберігатися гонококова інфекція.

Напівперіод виведення метронідазолу залишається незмінним при наявності ниркової недостатності, тому зменшувати дозу метронідазолу немає необхідності. Такі пацієнти, однак, утримують метаболіти метронідазолу. Клінічне значення цього на даний час невідоме.

У пацієнтів, які проходять гемодіаліз, метронідазол та метаболіти ефективно виводяться протягом восьмигодинного періоду діалізу. Тому метронідазол після гемодіалізу необхідно негайно вводити повторно.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю, які проходять інтермітуючий перитонеальний діаліз (ІПД) або постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД), корекцію дози метронідазолу проводити не потрібно.

Метронідазол в основному метаболізується шляхом окислення у печінці. Значне зменшення кліренсу метронідазолу може відбуватися при наявності печінкової недостатності. У пацієнтів із печінковою енцефалопатією може підвищуватися концентрація метронідазолу у плазмі крові.

Тому метронідазол необхідно з обережністю вводити пацієнтам з печінковою енцефалопатією.

Денну дозу слід зменшити до однієї третини і вводити один раз на добу.

#### *Гепатотоксичність у пацієнтів із синдромом Коккейна*

У пацієнтів із синдромом Коккейна спостерігалися випадки стрімкого розвитку тяжкої гепатотоксичності / гострої печінкової недостатності, в тому числі з

летальним наслідком, при прийомі лікарських засобів, що містять метронідазол, призначених для системного застосування. Таким пацієнтам не слід застосовувати метронідазол, за винятком випадків, коли вважається, що користь переважає ризик, і немає доступного альтернативного лікування. Контроль функції печінки потрібно проводити безпосередньо перед початком застосування лікарського засобу, протягом його застосування та після завершення лікування до повернення показників функції печінки до норми або до початкових значень. Якщо під час застосування метронідазолу аналізи функції печінки демонструють помітно підвищені показники, то застосування лікарського засобу слід припинити.

Пацієнтам із синдромом Коккейна треба рекомендувати у разі появи будь-яких симптомів можливого порушення функції печінки негайно повідомити про це свого лікаря та припинити прийом метронідазолу (див. розділ «Побічні реакції»).

Метронідазол має високі значення поглинання при довжині хвилі, на якій визначають нікотинамідаденіндинуклеотид (NADH). Тому при вимірюванні NADH методом постійного потоку, що базується на визначенні кінцевої точки зниження відновленого NADH, метронідазол може маскувати підвищені концентрації печінкових ензимів. Можуть відзначатися незвичайно низькі концентрації печінкових ензимів, включаючи нульові значення.

Метронідазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку.

Пацієнтам з порфірією не рекомендується застосовувати метронідазол.

Необхідно припинити лікування препаратом, якщо виникає атаксія, запаморочення або сплутаність свідомості.

Метронідазол впливає на результати ензиматично-спектрофотометричного визначення аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази, тригліцеридів і глюкозатексокінази, знижуючи їх значення (можливо, до нуля).

Пацієнтів необхідно попередити, що метронідазол може спричинити потемніння сечі.

Лікарський засіб можна розводити у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози.

Через ризик мутагенності у людини необхідно ретельно зважити доцільність застосування метронідазолу протягом більш тривалого, ніж зазвичай, терміну.

Цей лікарський засіб містить 14 ммоль (або 322 мг) натрію на 100 мл розчину, що слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Безпека застосування метронідазолу у період вагітності вивчена недостатньо. Зокрема, повідомлення про його застосування суперечливі. Деякі дослідження виявили підвищення частоти вад розвитку. У дослідженнях на тваринах не виявлено тератогенних ефектів метронідазолу.

Протягом I триместру метронідазол слід застосовувати лише для лікування тяжких інфекцій, що загрожують життю, при відсутності безпечнішої альтернативи. Протягом II і III триместрів метронідазол можна також застосовувати для лікування інших інфекцій, якщо очікувана користь явно переважає можливий ризик.

#### Період годування груддю

Оскільки метронідазол екскретується у материнське молоко, під час лікування слід припинити годування груддю. Годування слід поновлювати не раніше, ніж через 2-3 дні після закінчення терапії, оскільки метронідазол має подовжений період напіввиведення.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Пацієнтів слід попереджати про можливість появи сонливості, запаморочення, сплутаності свідомості, галюцинацій, судом або тимчасових розладів зору, що може погіршувати здатність керувати автотранспортом і механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози**

Дозу корегують відповідно до індивідуальної реакції пацієнта на лікування, його віку і маси тіла, а також типу і тяжкості захворювання.

Слід дотримуватися наступних вказівок із дозування:

Дорослі і діти віком від 12 років

Звичайна доза становить 500 мг кожні 8 годин. У разі наявності медичних показань на початку лікування можна призначити навантажувальну дозу 15 мг/кг маси тіла.

Діти віком від 2 до 12 років

Кожні 8 годин по 7-10 мг метронідазолу/кг маси тіла, що відповідає добовій дозі 20-30 мг метронідазолу/кг маси тіла.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Немає потреби у зниженні дози (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Оскільки при тяжкій печінковій недостатності період напіввиведення метронідазолу з сироватки крові подовжується, а плазмовий кліренс затримується, таким пацієнтам необхідні нижчі дози (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Тривалість лікування

Тривалість лікування залежить від його ефективності. У більшості випадків достатнім буде семиденний курс. У разі наявності клінічних показань лікування може бути продовжене (див. також розділ «Особливості застосування»).

Перед- і післяопераційна профілактика інфекцій

*Дорослі і діти віком від 11 років*

500 мг, введення закінчити приблизно за 1 годину перед операцією. Дозу вводити повторно через 8 і 16 годин.

*Діти віком від 2 до 11 років*

15 мг/кг маси тіла, введення закінчувати приблизно за 1 годину перед операцією, потім по 7,5 мг/кг маси тіла через 8 і 16 годин.

Спосіб введення

Застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Слід вводити вміст 1 пляшки внутрішньовенно повільно, тобто максимум 100 мл протягом щонайменше 20 хвилин, але зазвичай протягом 1 години.

Метронідазол-Новофарм також можна розводити перед введенням, додаючи інші препарати або розчини для розведення, такі як 0,9 % розчин натрію хлориду для інфузій або 5 % розчин глюкози для інфузій.

Антибіотики, що призначаються одночасно, слід вводити окремо.

*Діти.*

Метронідазол можна застосовувати дітям віком від 2 років за показаннями.

### **Передозування**

Є повідомлення про випадки прийому одноразових пероральних доз метронідазолу до 12 г, при спробах суїциду та при випадкових передозуваннях. Симптоми обмежувались блюванням, атаксією та легкою дезорієнтацією. Не існує специфічного антидоту при передозуванні метронідазолу. У разі підозри на передозування призначати симптоматичне та підтримувальне лікування.

### **Побічні реакції.**

Небажані ефекти в основному пов'язані з тривалим застосуванням високих доз.

При плануванні довготривалого лікування необхідно оцінити користь порівняно з ризиком розвитку периферичної нейропатії.

Для опису частоти небажаних ефектів використано такі критерії: дуже часто:  $\geq 1/10$ ; часто:  $\geq 1/100 - < 1/10$ ; нечасто:  $\geq 1/1000 - < 1/100$ ; рідко:  $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ; дуже рідко:  $< 1/10000$ ; невідомо: частоту не можна визначити з доступних даних.

### *Інфекції та інвазії*

Рідко: генітальні суперінфекції, спричинені *Candida*.

Дуже рідко: псевдомембранозний коліт, що може виникати під час або після терапії та проявляється у формі тяжкої персистуючої діареї.

### *З боку системи крові та лімфатичної системи*

Дуже рідко: агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія.

Невідомо: агранулоцитоз, апластична анемія.

Під час тривалого застосування необхідно обов'язково проводити регулярний контроль формули крові.

### *З боку імунної системи*

Нечасто: реакції гіперчутливості від легкого до помірного ступеня, включаючи шкірні реакції (див. «З боку шкіри і підшкірної клітковини»), ангіоневротичний набряк і медикаментозну гарячку.

Дуже рідко: тяжкі системні реакції гіперчутливості: анафілаксія аж до анафілактичного шоку; тяжкі шкірні реакції.

Невідомо: набряк Квінке, кропив'янка, пропасниця.

#### *Порушення обміну речовин, метаболізму*

Невідомо: анорексія.

#### *Психічні розлади*

Нечасто: дратівливість.

Дуже рідко: психотичні розлади, включаючи сплутаність та галюцинації.

Невідомо: депресивний стан.

#### *Неврологічні розлади*

Дуже рідко: енцефалопатія (наприклад, сплутаність свідомості, гарячка, головний біль, галюцинації, параліч, чутливість до світла, розлади зору та руху, кривошия) та підгострий мозочковий синдром (наприклад, атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм та тремор), що можуть зникати після припинення прийому препарату; сонливість, запаморочення, судоми, головні болі.

Невідомо: периферична сенсорна нейропатія, скороминущі епілептоформні напади під час інтенсивної та/або тривалої терапії метронідазолом. У більшості випадків нейропатія зникла після припинення лікування або при зменшенні дози; асептичний менінгіт.

#### *З боку органів зору*

Дуже рідко: розлади зору, такі як диплопія та міопія, які, у більшості випадків, скороминучі.

Невідомо: оптична нейропатія/неврит.

#### *З боку серця*

Дуже рідко: зміни ЕКГ, подібні до вирівнювання зубця Т.

#### *З боку шлунково-кишкового тракту*

Нечасто: блювання, нудота, діарея, глосит і стоматит, відрижка з гірким смаком.

Невідомо: розлади смаку, оральний мукозит, обкладеність язика, нудота, блювання, шлунково-кишкові розлади, такі як болі в епігастральній ділянці та

діарея.

### *З боку гепатобіліарної системи*

Дуже рідко: підвищення печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза), холестатичний або змішаний гепатит та гепатоцелюлярне ушкодження печінки, жовтяниця та панкреатит, що є оборотним при відміні препарату; доповідалося про випадки печінкової недостатності, що вимагала пересадки печінки, у пацієнтів, яких лікували метронідазолом у комбінації із іншими антибактеріальними препаратами.

### *З боку шкіри і підшкірної клітковини*

Нечасто: алергічні шкірні реакції.

Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, шкірні висипи, пустульозні висипи, свербіж, почервоніння.

Невідомо: поліморфна еритема.

### *З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини*

Дуже рідко: міалгія, біль у суглобах.

### *З боку сечовидільного тракту*

Дуже рідко: дизурія, цистит, нетримання сечі, потемніння сечі (через метаболіт метронідазолу).

### *Загальні розлади і порушення у місці введення*

Часто: біль, тривала гіперемія, гіперемія або набряк у місці ін'єкції, подразнення вен (аж до тромбофлебіту) після внутрішньовенного введення, синусит, фарингіт, пустульозний висип.

Рідко: слабкість.

Повідомлялося про випадки стрімкого розвитку тяжкої необоротної гепатотоксичності / гострої печінкової недостатності, включаючи випадки з летальними наслідками, після початку системного застосування метронідазолу у пацієнтів із синдромом Коккейна (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Особливості щодо застосування**

Обережно призначати препарат хворим на епілепсію, із захворюваннями ЦНС зі зниженим судомним порогом.

Пацієнтам з тяжкими ураженнями печінки, порушеним гемопоезом (включаючи гранулоцитопенію), метронідазол слід застосовувати лише у випадку, якщо очікувана користь переважає потенційну небезпеку.

Під час застосування лікарського засобу не слід вживати алкоголь, оскільки можливе виникнення дисульфірамоподібної реакції: біль у животі, що носить спастичний характер, нудота, блювання, головний біль, припливи.

Метронідазол не має прямої дії проти аеробних або факультативно анаеробних бактерій.

Якщо в анамнезі є гематологічні розлади або у разі лікування великими дозами метронідазолу та/або довготривалому застосуванні рекомендується регулярно проводити моніторинг кількості лейкоцитів.

Рекомендується проводити клінічний або лабораторний моніторинг (особливо кількість лейкоцитів), а якщо введення метронідазолу продовжується більше 10 днів, моніторинг є обов'язковим. Особливу увагу слід звернути на наявність таких небажаних реакцій як периферична або центральна нейропатія (симптомами якої є парестезія, атаксія, запаморочення, судомні напади).

Тривалість лікування метронідазолом або препаратами, що містять інші нітроїмідазоли, не повинна перевищувати 10 днів. Лише в особливих вибраних випадках у разі нагальної потреби період лікування можна подовжити у супроводі відповідного клінічного і лабораторного моніторингу. Повторну терапію слід максимально обмежити до окремих вибраних випадків. Слід чітко дотримуватися цих обмежень, оскільки не можна виключати можливої мутагенної активності метронідазолу, а також через підвищення частоти розвитку певних пухлин, що було зафіксоване у дослідженнях на тваринах.

У випадку тяжких реакцій гіперчутливості (включаючи анафілактичний шок), лікування метронідазолом необхідно негайно припинити і розпочати загальну невідкладну терапію.

Тяжка персистуюча діарея, що з'являється під час лікування або протягом наступних тижнів, може бути наслідком псевдомембранозного коліту (у багатьох випадках спричиненого *Clostridium difficile*), див. розділ «Побічні реакції». Це захворювання кишечника, спричинене антибіотиками, може загрожувати життю і потребує негайного відповідного лікування. Не можна приймати препарати, що пригнічують перистальтику.

Метронідазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з активними або хронічними тяжкими захворюваннями периферичної або центральної нервової системи через ризик неврологічного загострення.

Існує імовірність, що після знищення *Trichomonas vaginalis* може зберігатися гонококова інфекція.

Напівперіод виведення метронідазолу залишається незмінним при наявності ниркової недостатності, тому зменшувати дозу метронідазолу немає необхідності. Такі пацієнти, однак, утримують метаболіти метронідазолу. Клінічне значення цього на даний час невідоме.

У пацієнтів, які проходять гемодіаліз, метронідазол та метаболіти ефективно виводяться протягом восьмигодинного періоду діалізу. Тому метронідазол після гемодіалізу необхідно негайно вводити повторно.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю, які проходять інтермітуючий перитонеальний діаліз (ІПД) або постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД), корекцію дози метронідазолу проводити не потрібно.

Метронідазол в основному метаболізується шляхом окислення у печінці. Значне зменшення кліренсу метронідазолу може відбуватися при наявності печінкової недостатності. У пацієнтів із печінковою енцефалопатією може підвищуватися концентрація метронідазолу у плазмі крові.

Тому метронідазол необхідно з обережністю вводити пацієнтам з печінковою енцефалопатією.

Денну дозу слід зменшити до однієї третини і вводити один раз на добу.

Метронідазол має високі значення поглинання при довжині хвилі, на якій визначають нікотинамідаденіндинуклеотид (NADH). Тому при вимірюванні NADH методом постійного потоку, що базується на визначенні кінцевої точки зниження відновленого NADH, метронідазол може маскувати підвищені концентрації печінкових ензимів. Можуть відзначатися незвичайно низькі концентрації печінкових ензимів, включаючи нульові значення.

Метронідазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку.

Пацієнтам з порфірією не рекомендується застосовувати метронідазол.

Необхідно припинити лікування препаратом, якщо виникає атаксія, запаморочення або сплутаність свідомості.

Метронідазол впливає на результати ензиматично-спектрофотометричного визначення аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази, тригліцеридів і глюкозатексокінази, знижуючи їх значення (можливо, до нуля).

Пацієнтів необхідно попередити, що метронідазол може спричинити потемніння сечі.

Лікарський засіб можна розводити у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози.

Через ризик мутагенності у людини необхідно ретельно зважити доцільність застосування метронідазолу протягом більш тривалого, ніж зазвичай, терміну.

Цей лікарський засіб містить 14 ммоль (або 322 мг) натрію на 100 мл розчину, що слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### *Вагітність*

Безпека застосування метронідазолу у період вагітності вивчена недостатньо. Зокрема, повідомлення про його застосування суперечливі. Деякі дослідження виявили підвищення частоти вад розвитку. У дослідженнях на тваринах не виявлено тератогенних ефектів метронідазолу.

Протягом I триместру метронідазол слід застосовувати лише для лікування тяжких інфекцій, що загрожують життю, при відсутності безпечнішої альтернативи. Протягом II і III триместрів метронідазол можна також застосовувати для лікування інших інфекцій, якщо очікувана користь явно переважає можливий ризик.

#### *Період годування груддю*

Оскільки метронідазол екскретується у материнське молоко, під час лікування слід припинити годування груддю. Годування слід поновлювати не раніше, ніж через 2-3 дні після закінчення терапії, оскільки метронідазол має подовжений період напіввиведення.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Пацієнтів слід попереджати про можливість появи сонливості, запаморочення, сплутаності свідомості, галюцинацій, судом або тимчасових розладів зору, що може погіршувати здатність керувати автотранспортом і механізмами.

#### **Термін придатності**

3 роки

## Умови зберігання

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище + 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

## Несумісність

Цей лікарський засіб не можна змішувати з цефамандолу нафатом, цефоксимом натрію, декстрозою 10 % в/о, у комбінації з ін'єкцією натрію лактату, пеніциліном G калієм.

## Побічні ефекти

Небажані ефекти в основному пов'язані з тривалим застосуванням високих доз.

При плануванні довготривалого лікування необхідно оцінити користь порівняно з ризиком розвитку периферичної нейропатії.

Для опису частоти небажаних ефектів використано такі критерії: дуже часто:  $\geq 1/10$ ; часто:  $\geq 1/100 - < 1/10$ ; нечасто:  $\geq 1/1000 - < 1/100$ ; рідко:  $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ; дуже рідко:  $< 1/10000$ ; невідомо: частоту не можна визначити з доступних даних.

### *Інфекції та інвазії*

Рідко: генітальні суперінфекції, спричинені *Candida*.

Дуже рідко: псевдомембранозний коліт, що може виникати під час або після терапії та проявляється у формі тяжкої персистуючої діареї.

### *З боку системи крові та лімфатичної системи*

Дуже рідко: агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панциопенія.

Невідомо: агранулоцитоз, апластична анемія.

Під час тривалого застосування необхідно обов'язково проводити регулярний контроль формули крові.

### *З боку імунної системи*

Нечасто: реакції гіперчутливості від легкого до помірного ступеня, включаючи шкірні реакції (див. «Розлади шкіри і підшкірних тканин»), ангіоневротичний набряк і медикаментозну гарячку.

Дуже рідко: тяжкі системні реакції гіперчутливості: анафілаксія аж до анафілактичного шоку; тяжкі шкірні реакції.

Невідомо: набряк Квінке, кропив'янка, пропасниця.

#### *Порушення обміну речовин, метаболізму*

Невідомо: анорексія.

#### *Психічні розлади*

Нечасто: дратівливість.

Дуже рідко: психотичні розлади, включаючи сплутаність та галюцинації.

Невідомо: депресивний стан.

#### *Неврологічні розлади*

Дуже рідко: енцефалопатія (наприклад, сплутаність свідомості, гарячка, головний біль, галюцинації, параліч, чутливість до світла, розлади зору та руху, кривошия) та підгострий мозочковий синдром (наприклад, атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм та тремор), що можуть зникати після припинення прийому препарату; сонливість, запаморочення, судоми, головні болі.

Невідомо: периферична сенсорна нейропатія, скороминущі епілептоформні напади під час інтенсивної та/або тривалої терапії метронідазолом. У більшості випадків нейропатія зникла після припинення лікування або при зменшенні дози; асептичний менінгіт.

#### *З боку органів зору*

Дуже рідко: розлади зору, такі як диплопія та міопія, які, у більшості випадків, скороминучі.

Невідомо: оптична нейропатія/неврит.

#### *З боку серця*

Дуже рідко: зміни ЕКГ, подібні до вирівнювання зубця Т.

#### *З боку шлунково-кишкового тракту*

Нечасто: блювання, нудота, діарея, глосит і стоматит, відрижка з гірким смаком.

Невідомо: розлади смаку, оральний мукозит, обкладеність язика, нудота, блювання, шлунково-кишкові розлади, такі як болі в епігастральній ділянці та

діарея.

### *З боку гепатобіліарної системи*

Дуже рідко: підвищення печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза), холестатичний або змішаний гепатит та гепатоцелюлярне ушкодження печінки, жовтяниця та панкреатит, що є оборотним при відміні препарату; доповідалося про випадки печінкової недостатності, що вимагала пересадки печінки, у пацієнтів, яких лікували метронідазолом у комбінації із іншими антибіотичними препаратами.

### *З боку шкіри і підшкірної клітковини*

Нечасто: алергічні шкірні реакції.

Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, шкірні висипи, пустульозні висипи, свербіж, почервоніння.

Невідомо: поліморфна еритема.

### *З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини*

Дуже рідко: міалгія, біль у суглобах.

### *З боку сечовидільного тракту:*

Дуже рідко: дизурія, цистит, нетримання сечі, потемніння сечі (через метаболіт метронідазолу).

### *Загальні розлади і порушення у місці введення*

Часто: біль, тривала гіперемія, гіперемія або набряк у місці ін'єкції, подразнення вен (аж до тромбофлебіту) після внутрішньовенного введення, синусит, фарингіт, пустульозний висип.

Рідко: слабкість.

## **Упаковка**

По 100 мл або 200 мл у пляшках скляних.

## **Виробник**

Товариство з обмеженою відповідальністю фірма «Новофарм-Біосинтез».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 11700, Житомирська обл., м. Новоград-Волинський, вул. Житомирська, б. 38.