

## **Состав**

*действующее вещество:* metronidazole;

1 мл раствора содержит метронидазола – 5 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид, натрия гидрофосфат додекагидрат, кислота лимонная моногидрат, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные средства для системного применения. Производные имидазола. Метронидазол. Код АТХ J01X D01.

## **Фармакодинамика**

Действующее вещество лекарственного средства – метронидазол – относится к группе производных нитроимидазола. Метронидазол способен проникать в микроорганизмы и в анаэробных условиях образует с микробной пируват-ферредоксиноксидоредуктазой нитрозорадикалы путем окисления ферредоксина и флаводоксина. Нитрозорадикалы образуют продукты присоединения с основными парами ДНК, что приводит к разрыву цепей ДНК и к гибели бактериальных клеток.

Минимальная ингибирующая концентрация (MIC) метронидазола установлена Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности, точки прерывания, отделяющие чувствительные организмы (S) от резистентных (R), следующие:

- грампозитивные анаэробы (S:  $\leq 4$  мг/мл, R > 4 мг/мл);
- грамотрицательные анаэробы (S:  $\leq 4$  мг/мл, R > 4 мг/мл).

*Перечень чувствительных и резистентных микроорганизмов:*

<b>Чувствительные виды</b>
----------------------------

**Анаэробы***Bacteroides fragilis**Clostridium difficile* (°)*Clostridium perfringens* (°Δ)*Fusobacterium spp.* (°)*Peptoniphilus spp.* (°)*Peptostreptococcus spp.* (°)*Porphyromonas spp.* (°)*Prevotella spp.**Bifidobacterium* >> resistant (70%)*Bilophila**Eubacterium***Другие микроорганизмы***Entamoeba histolytica* (°)*Gardnerella vaginalis* (°)*Giardia lamblia* (°)*Trichomonas vaginalis* (°)**Виды, для которых приобретенная чувствительность может составлять проблему****Граммнегативные аэробы***Helicobacter pylori***Врожденнорезистентные виды (все облигатные аэробы)****Грампозитивные аэробы***Enterococcus spp.**Staphylococcus spp.**Streptococcus spp.**Actinomyces***Граммнегативные аэробы***Enterobacteriaceae**Haemophilus spp.***Граммнегативные анаэробы***Propionibacterium acnes***Граммнегативные анаэробы***Mobiluncus*

(°) В первичной литературе приведены возможные стандартные референтные ссылки и терапевтические рекомендации по чувствительности соответствующих видов.

(Δ) Можно применять только пациентам с аллергией на пенициллин.

## **Фармакокинетика**

После внутривенного введения метронидазол широко метаболизируется в тканях организма. Связывание с белками плазмы крови составляет менее 20%, видимый объем распределения составляет 36 литров. Выявляется в большинстве тканей и жидкостей организма, включая желчь, кости, церебральный абсцесс, спинномозговую жидкость, печень, слюну, семенную жидкость и выделения из влагалища, где достигаются концентрации, близкие к концентрации в плазме крови. Также проникает через плаценту и в грудное молоко в концентрациях, эквивалентных концентрациям в плазме крови.

Метронидазол метаболизируется в печени путем окисления боковых цепей и образования глюкуронида. Его метаболиты включают продукт кислотного окисления, гидроксильное производное и глюкуронид. Основным метаболит в плазме крови – 2- гидроксиметилметронидазол, а основным метаболит в моче – кислотный.

Примерно 80% метронидазола выводится почками, из них до 10% – в неизменном виде. Небольшое количество метронидазола выводится через печень. Период полувыведения составляет 8 (6–10) часов.

Почечная недостаточность задерживает выделение лишь незначительно.

При тяжелых заболеваниях печени следует ожидать снижение клиренса и удлинение периода полувыведения из плазмы крови (до 30 часов).

## **Показания**

Лечение и профилактика инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к метронидазолу (в основном анаэробными бактериями):

- инфекции центральной нервной системы (включая абсцесс мозга, менингит);
- инфекции легких и плевры (включая некротизирующую пневмонию, аспирационную пневмонию, абсцесс легких);
- эндокардит;

- инфекции пищеварительного тракта и брюшной полости (включая перитонит, абсцесс печени, инфекции после операций на толстой или прямой кишке, гнойные поражения абдоминальной или тазовой полости);
- гинекологические инфекции (включая эндометрит после гистерэктомии или кесарева сечения, родовую горячку, септический аборт);
- инфекции ЛОР-органов и полости рта (включая ангину Симановского – Плаута – Винсента);
- инфекции костей и суставов (включая остеомиелит);
- газовая гангрена;
- септицемия с тромбофлебитом.

Профилактическое применение всегда показано перед операциями с высоким риском анаэробных инфекций (перед гинекологическими и интраабдоминальными операциями).

При смешанных аэробных и анаэробных инфекциях следует применять дополнительно соответствующие антибиотики для лечения аэробных инфекций.

При применении метронидазола следует учитывать национальные и международные рекомендации по надлежащему применению антимикробных препаратов.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к метронидазолу, другим нитроимидазольным производным или другим компонентам лекарственного средства, органические поражения центральной нервной системы, заболевания системы крови, печеночная недостаточность (если необходимо назначить высокие дозы препарата).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

При одновременном применении с другими лекарственными средствами возможны такие взаимодействия:

- *с амиодароном* – сообщали об удлинении интервала QT и torsades de pointes; при одновременном применении препаратов рекомендуется мониторинг интервала QT на электрокардиограмме, а в случае появления симптомов, которые могут указывать на torsades de pointes, таких как головокружение, учащенное сердцебиение или потеря сознания, – обратиться к врачу;
- *с барбитуратами* – усиление печеночного метаболизма метронидазола и снижения периода его полувыведения из плазмы крови до 3 часов;

- с *бусульфаном, карбамазепином, литием, фторурацилом* – повышение концентрации последних в плазме крови при одновременном применении метронидазола с солями лития следует соблюдать осторожность, поскольку во время терапии метронидазолом наблюдались повышенные сывороточные концентрации лития. Следует избегать применения комбинации метронидазола с бусульфаном через потенциальный риск тяжелой токсичности и летального исхода;
- с *дисульфирамом* – состояние спутанности сознания или даже психотические реакции, следует избегать применения этой комбинации препаратов; метронидазол не следует назначать пациентам, которые в течение двух последних недель принимали дисульфирам;
- с *такролимусом* – одновременное применение метронидазола может приводить к росту концентрации такролимуса в крови. Вероятный механизм подавления печеночного метаболизма такролимуса проходит с помощью CYP 3A4. Следует часто контролировать уровни такролимуса в крови и функцию почек и соответственно корректировать дозировку, особенно после начала отмены терапии метронидазолом пациентам, стабилизированным на режиме приема такролимуса;
- с *циклоспорином* – при одновременном лечении с метронидазолом существует риск роста сывороточных концентраций циклоспорина. Необходим регулярный мониторинг уровня циклоспорина и креатинина;
- с *контрацептивами* – некоторые антибиотики в отдельных случаях могут снижать эффективность пероральных контрацептивов, воздействуя на бактериальный гидролиз стероидных конъюгатов в кишечнике и таким образом снижая повторное всасывание неконъюгированных стероидов, в результате чего плазменные уровни активных стероидов снижаются. Это необычное взаимодействие может отмечаться у женщин с высоким уровнем выделения стероидных конъюгатов с желчью. Известные случаи неэффективности пероральных контрацептивов были связаны с применением различных антибиотиков, включая ампициллин, амоксициллин, тетрациклин, а также метронидазол;
- с *микофенолята мофетиллом* – снижение пероральной биодоступности; при одновременном применении лекарственных средств рекомендуется тщательный клинический и лабораторный мониторинг для выявления уменьшения иммуносупрессивного эффекта микофеноловой кислоты;
- с *производными кумарина* – усиление антикоагулянтного эффекта производных кумарина и повышение риска кровотечения вследствие снижения деградации в печени. По возможности необходимо избегать их совместного применения. Рекомендуется коррекция дозы пероральных антикоагулянтов во время приема метронидазола и в течение 8 дней после его отмены. Не было зарегистрировано взаимодействия с антикоагулянтами

гепаринового типа. Однако антикоагулянтную активность следует постоянно контролировать;

- с *фенитоином* – подавление печеночного метаболизма фенитоина и снижение его концентрации в плазме крови, а также снижение эффективности метронидазола;
- с *примидоном* – ускоряет метаболизм метронидазола, приводит к снижению концентрации в плазме крови;
- с *циметидином* – увеличение концентрации в плазме крови метронидазола из-за уменьшения его выведения;
- *влияние на параклинические тесты*: метронидазол может иммобилизовать трепонемы, что приводит к ложноположительному тесту Нельсона.

Метронидазол ингибирует алкогольдегидрогеназу и другие ферменты, окисляющие этанол.

Во время терапии метронидазолом следует избегать употребления алкогольных напитков и по крайней мере 48 часов после окончания лечения, из-за возможности развития побочных реакций, таких как головокружение и тошнота (дисульфирамоподобный эффект).

### **Особенности применения**

Пациентам с тяжелыми поражениями печени, нарушенным гемопоэзом (включая гранулоцитопению), с активными или хроническими тяжелыми расстройствами периферической или центральной нервной системы препарат применять только в случае, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

При применении лекарственного средства возможно развитие конвульсивных приступов и периферической нейропатии, которая характеризовалась онемением или парестезией конечностей. В случае появления неврологической патологии следует срочно провести оценку соотношения польза/риск для продолжения терапии метронидазолом.

Лечение лекарственным средством может сопровождаться появлением тяжелых реакций гиперчувствительности (включая анафилактический шок). В случае развития таких реакций следует прекратить применение лекарственного средства и начать общую неотложную терапию. Тяжелая персистирующая диарея, развитие которой возможно во время лечения или в течение следующих недель, может быть следствием псевдомембранозного колита (во многих случаях вызванного *Clostridium difficile*) (см. раздел «Побочные реакции»). Это

заболевание кишечника, вызванное антибиотиками, может угрожать жизни и требует немедленного лечения. Во время лечения метронидазолом не следует применять препараты, подавляющие перистальтику кишечника.

Длительная терапия метронидазолом может привести к нарушению гемопоэза из-за угнетения функции костного мозга. Его проявления приведены в разделе «Побочные реакции». Во время длительного применения лекарственного средства следует тщательно контролировать формулу крови.

Если развивается лейкопения, лечение следует продолжить лишь в случае, если ожидаемая польза значительно превосходит потенциальную опасность.

Продолжительность лечения метронидазолом или препаратами, содержащими другие нитроимидазолы, не должна превышать 10 дней.

Лишь в особых случаях по необходимости период лечения можно продлить в сопровождении соответствующего клинического и лабораторного мониторинга. Повторную терапию следует максимально ограничить к отдельным случаям. Следует четко придерживаться этих ограничений, поскольку нельзя исключать возможную мутагенную активность метронидазола из-за повышения частоты развития определенных опухолей, что было зафиксировано в исследованиях на животных.

Метронидазол может влиять на результаты энзиматически-спектрофотометрического определения аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, триглицеридов и глюкозогексокиназы, снижая их значения (возможно, до нуля).

Метронидазол может влиять на определение печеночных энзимов при измерении NADH методом постоянного потока, основанном на определении конечной точки снижения восстановленного NADH. Могут отмечаться необычно низкие концентрации печеночных ферментов, включая нулевые значения.

Лекарственное средство пригодно только для одноразового использования. Неиспользованные остатки уничтожить.

*Важная информация о вспомогательных веществах.*

Это лекарственное средство содержит соединения натрия. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов, которые применяют натрий-контролируемую диету.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Пациентов следует предупреждать о возможности появления сонливости, головокружения, спутанности сознания, галлюцинаций, судорог или временных расстройств зрения, что может ухудшать способность управлять автотранспортом и механизмами. Это влияние в основном проявляется в начале лечения.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Безопасность применения метронидазола в период беременности изучена недостаточно. В частности, сообщения о его применении противоречивы. Некоторые исследования выявили повышение частоты пороков развития. В исследованиях на животных не выявлено тератогенных эффектов метронидазола.

В течение I триместра метронидазол применять только для лечения тяжелых инфекций, угрожающих жизни, при отсутствии более безопасной альтернативы.

В II и III триместрах метронидазол можно применять для лечения других инфекций (например, трихомониаз), если ожидаемая польза для матери явно превосходит возможный риск для плода, однако в этих ситуациях не следует использовать короткие режимы с высокой дозировкой.

Поскольку метронидазол проникает в грудное молоко, во время лечения следует прекратить кормление грудью. Кормление возобновлять не ранее чем через 2–3 дня после окончания терапии, поскольку метронидазол имеет удлиненный период полувыведения.

### **Способ применения и дозы**

Препарат применять в виде медленной внутривенной инфузии (то есть максимум 100 мл в течение не менее 20 минут, обычно в течение 1 часа).

Препарат можно разводить перед введением, добавляя другие препараты или растворы для разведения, такие как 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий или 5% раствор глюкозы для инфузий.

Антибиотики, которые назначают одновременно, следует вводить отдельно.

Дозу следует скорректировать в соответствии с индивидуальной реакцией пациента на лечение, возрастом и массой тела, а также типом и тяжестью заболевания.

Следует соблюдать следующие указания по дозировке препарата.

### Лечение.

*Взрослым и детям с 12 лет.*

Обычная доза препарата составляет 500 мг каждые 8 часов. При наличии медицинских показаний в начале лечения можно назначить нагрузочную дозу 15 мг/кг массы тела.

*Дети с 2 до 12 лет.*

Обычная доза составляет 7–10 мг/кг массы тела, что соответствует суточной дозе 20–30 мг/кг массы тела.

*Пациентам с почечной недостаточностью.*

Отсутствует необходимость в коррекции дозы препарата (см. «Фармакологическое действие»).

*Пациентам с печеночной недостаточностью.*

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться коррекция дозы препарата из-за удлинения его периода полувыведения и снижения плазменного клиренса (см. «Фармакологические свойства»).

Продолжительность лечения зависит от его эффективности. В большинстве случаев достаточным будет 7-дневный курс. При наличии клинических показаний лечение может быть продолжено (см. «Особенности применения»).

Пред- и послеоперационная профилактика.

*Взрослым и детям с 11 лет.*

Обычная доза составляет 500 мг. Введение метронидазола заканчивать примерно за 1 час перед операцией. Препарат ввести повторно в той же дозе через 8 и 16 часов.

*Детям с 2 до 11 лет.*

Обычная доза составляет 15 мг/кг массы тела. Введение метронидазола заканчивать примерно за 1 час перед операцией. Препарат ввести повторно в дозе 7,5 мг/кг массы тела через 8 и 16 часов.

## **Дети**

Лекарственное средство применять детям с 2 лет.

## **Передозировка**

*Симптомы:* развитие побочных реакций, описанных ниже.

*Лечение:* при необходимости метронидазол можно эффективно выводить путем гемодиализа. Специфического лечения или антидота нет. В случае подозрения на передозировку следует назначать симптоматическое и поддерживающее лечение.

## **Побочные реакции**

Побочные эффекты в основном связаны с длительным применением высоких доз. Чаще всего наблюдаются тошнота, изменение вкусовых ощущений и риск нейropатии в случае длительного применения.

*Со стороны органов зрения:* нарушение зрения, двоение в глазах, близорукость, окулогирный криз (отдельные случаи).

*Со стороны респираторной системы:* синусит, фарингит, удушье.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, диарея, глоссит и стоматит, отрыжка с горьким вкусом, боль и ощущение тяжести в эпигастральной области, рвота, потеря аппетита, металлический привкус во рту, обложенный язык, панкреатит (отдельные случаи), оральнй мукозит, боль спазм, запор.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* гепатобилиарные расстройства, аномальные показатели печеночных энзимов и билирубина, отклонения от нормы показателей функции печени, гепатит, желтуха. Указанные проявления носят обратимый характер и обычно исчезают после окончания лечения или отмены лекарственного средства.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* темный цвет мочи (через выделение метаболита метронидазола), дизурия, цистит и недержание мочи.

*Со стороны нервной системы:* раздражительность, головная боль, головокружение, сонливость или бессонница, судороги, периферическая нейropатия (симптомами которой являются парестезии, боль, ощущение тяжести и покалывание в конечностях), энцефалопатия, развитие подострого мозжечкового синдрома (симптомами которого являются атаксия, дизартрия, нарушение походки, нистагм, тремор). При появлении судорог или признаков периферической нейropатии следует немедленно сообщить врачу.

*Со стороны психики:* состояние спутанности сознания, раздражительность, депрессия, психотические расстройства, включая галлюцинации, подавленное настроение, снижение либидо.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* изменения на электрокардиограмме, подобные к выравниванию зубца T, гипотензия.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия.

Во время длительного применения лекарственного средства следует обязательно проводить регулярный контроль формулы крови.

*Со стороны иммунной системы, кожи и подкожной клетчатки:* реакции гиперчувствительности легкой до умеренной степени, включая кожные реакции (зуд, крапивница, мультиформная эритема), ангионевротический отек, лекарственная лихорадка, тяжелые системные реакции гиперчувствительности (анафилаксия вплоть до анафилактического шока) синдром Стивенса-Джонсона (отдельные сообщения), синдром Лайелла (отдельные сообщения).

Тяжелые реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла, требуют немедленного терапевтического вмешательства.

*Со стороны опорно-двигательной системы:* артралгия, миалгия.

*Со стороны репродуктивной системы:* дисменорея.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* гиперемия, раздражение вен (до тромбоза) после внутривенного введения, зуд, боль, пустулезная сыпь; слабость.

*Инфекции и инвазии:* генитальные суперинфекции (вызванные Candida), псевдомембранозный колит, может возникать во время или после терапии и проявляется в форме тяжелой персистирующей диареи. Описание неотложного лечения приведено в разделе «Особенности применения».

#### Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

#### **Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 100 мл во флаконе.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).