Состав

действующее вещество: метронидазол;

1 таблетка содержит метронидазола 250 мг;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный, желатин, раствор глюкозы, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: белого цвета с желтым оттенком, желтеют под воздействием света, круглые, плоские, с распределительной чертой с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного использования. Производные имидазола. Код АТХ J01X D01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Метронидазол принадлежит нитро-5-имидазолам и имеет широкий спектр действия. Предельными концентрациями, позволяющими дифференцировать чувствительные штаммы (S) от штаммов с умеренной чувствительностью, а штаммы с умеренной чувствительностью – от резистентных штаммов (R), являются: S ≤ 4 мг/л и R > 4 мг/л.

Распространенность приобретенной резистентности у некоторых видов микроорганизмов может отличаться в зависимости от географического положения и времени. В этой связи полезно иметь информацию о местной распространенности резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Эти данные являются общими ориентирами, указывающими на вероятность чувствительности определенного бактериального штамма к этому антибиотику.

К препарату чувствительны: *Peptostreptococcus spp., Clostridium spp., Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Porphyromonas, Bilophila, Helicobacter pylori, Prevotella spp., Veilonella. Метронидазол сдерживает развитие простейших – Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis (Lamblia intestinalis), Entamoeba histolytica.* К препарату чувствительны: *Bifidobacterium spp., Eubacterium spp.* Нечувствительные штаммы микроорганизмов: *Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus.*

Фармакокинетика.

Абсорбция. При пероральном приеме метронидазол быстро и почти полностью всасывается (минимум 80 % в час). Максимальные концентрации в сыворотке крови, достигаемые после перорального приема препарата, подобны тем, которые достигаются после введения эквивалентных доз.

Биодоступность при пероральном приеме составляет 100 %. Она не снижается значительно при одновременном приеме пищи.

Распределение. Приблизительно через 1 час после приема однократной дозы 500 мг средняя максимальная концентрация в плазме крови составляет 10 мкг/мл. Через 3 часа средняя концентрация в плазме крови составляет 13,5 мкг/мл.

Период полувыведения – 8-10 часов, связывание с белками крови незначительное – не более 20 %. Воображаемый объем распределения высокий (примерно 40 л, то есть 0,65 л/кг).

Распределение быстрое и значительное, с достижением концентраций, близких к уровням препарата в плазме крови, в легких, почках, печени, коже, желчи, ликворе, слюне, семенной жидкости и влагалищном секрете.

Метронидазол проходит через плацентарный барьер и проникает в грудное молоко.

Биотрансформация. Метаболизм метронидазола происходит путем окисления в печени. Образуются два метаболита:

- главный «спиртовой» метаболит, обеспечивающий примерно 30 % антибактериальной активности метронидазола в отношении анаэробных бактерий, период полувыведения составляет около 11 часов;

- «кислотный» метаболит, присутствующий в меньшем количестве и обеспечивающий примерно 5 % антибактериальной активности метронидазола.

Выведение. Значительная концентрация в печени и желчи; малая концентрация в ободочной кишке; незначительная элиминация с калом. Выведение препарата осуществляется на 35-65 % почками (в виде метронидазола и окисленных метаболитов).

Показания

Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: амебиаз; урогенитальный трихомониаз; неспецифические вагиниты; лямблиоз; хирургические инфекции, вызванные чувствительными к метронидазолу анаэробными микроорганизмами; замена внутривенного лечения инфекций, вызванных чувствительными к метронидазолу анаэробными микроорганизмами.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к метронидазолу, производным имидазола или другим компонентам лекарственного средства.

Первый триместр беременности.

Одновременное применение препарата в сочетании с дисульфирамом или алкоголем.

Детский возраст до 6 лет (что обусловлено лекарственной формой).

Синдром Коккейна (см. раздел «Побочные реакции»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Нерекомендуемые комбинации.

Алкоголь. Метронидазол повышает токсическое воздействие алкоголя. Употребление алкоголя при применении метронидазола может вызвать такие побочные реакции, как приливы, потливость, головные боли, тошноту, рвоту, боль в животе. Следует избегать употребления алкоголя во время лечения метронидазолом и в течение не менее 48 часов после окончания лечения, поскольку возможно развитие антабусного эффекта (приливы, эритема, рвота, тахикардия).

Дисульфирам. Существует риск развития острых психотических эпизодов или спутанности сознания у пациентов, принимавших одновременно метронидазол и дисульфирам. Не следует применять метронидазол в течение 2 недель после отмены дисульфирама.

Бусульфан. При применении бусульфана в высоких дозах увеличение вдвое концентраций бусульфана у пациентов, получающих метронидазол, что может привести к тяжелой бусульфановой токсичности.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью.

Пероральная терапия антикоагулянтами. У пациентов, получавших антибактериальную терапию, регистрировали усиление эффектов пероральных антикоагулянтов и повышение риска геморрагических осложнений из-за замедления их метаболизма в печени. Факторами риска являются тяжесть инфекции или воспаления, возраст пациента и общее состояние здоровья. В этих обстоятельствах сложно определить, в какой мере на нарушение равновесия МНС влияет сама инфекция или ее лечение. Однако некоторые группы антибиотиков в большей степени причастны к этому эффекту, особенно фторхинолоны, макролиды, циклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины. Необходимо чаще контролировать уровни протромбина и осуществлять наблюдение за уровнями МНС (международное нормализованное соотношение). Рекомендуется корректировать дозу перорального антикоагулянта во время приема метронидазола и в течение 8 дней после его отмены.

Трихопол® не взаимодействует с гепарином.

Фторурацил (и путем экстраполирования, тегафур и капецитабин). Увеличение токсичности фторурацила из-за замедления его клиренса.

Литий. Повышение уровней лития в крови, которые могут достигать токсичных, с признаками передозировки лития. Необходимо тщательно контролировать уровни лития в крови, может потребоваться корректировка доз. Сообщалось о случаях задержки лития, что сопровождалось данными о возможном поражении почек, у пациентов, одновременно применявших литий и метронидазол; Лечение препаратами лития следует отменить или уменьшить перед применением метронидазола.

Циклоспорин. У пациентов, получающих циклоспорин, существует риск увеличения уровня циклоспорина в сыворотке крови. Следует проводить мониторинг уровня циклоспорина и креатинина в плазме крови, если необходимо одновременное применение циклоспорина и метронидазола.

Фенитоин и фенобарбитал. Лекарственные средства, активирующие микросомальные ферменты печени, например фенитоин и фенобарбитал, ускоряют выведение метронидазола путем уменьшения периода полувыведения метронидазола до 3 часов, что приводит к снижению его концентрации в сыворотке крови.

Воздействие на параклинические тесты. Следует помнить, что метронидазол способен иммобилизовать трепонемы, что приводит к ошибочному положительному результату теста Нельсона.

Циметидин. Лекарственные средства, снижающие активность ферментов печени (например циметидин), могут продлить период полувыведения метронидазола.

Терфенадин и астемизол. Метронидазол может взаимодействовать с терфенадином и астемизолом и вызвать побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала QT на ЭКГ, аритмии и т.п.).

Антиконвульсанты, индуцирующие ферменты. Снижение концентраций метронидазола в плазме крови из-за усиления его печеночного метаболизма индуктором ферментов. Показано клиническое наблюдение и может требоваться корректировка дозы метронидазола на фоне лечения индуктором и после него.

Рифампицин. Снижение концентраций метронидазола в плазме крови из-за усиления его печеночного метаболизма рифампицином. Показано клиническое наблюдение и может потребоваться корректировка дозы метронидазола на фоне лечения рифампицином и после него.

Метронидазол относится к ингибиторам цитохрома Р 450 3А4 (CYP 3A4), поэтому он может снизить метаболизм препаратов, метаболизирующихся этим ферментом.

Метронидазол может взаимодействовать с препаратами, удлиняющими интервал QT, например: амиодарон, ципрофлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, эритромицин, кларитромицин, мефлохин, кетоконазол, цизаприд, тамоксифен, донепезизы, галоперидол, пимозид, тиоридазин,

мезиридазин.

Особенности по применению

Гиперчувствительность/расстройства со стороны кожи и ее производных. Могут возникнуть аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, которые могут быть опасны для жизни (см. раздел «Побочные реакции»). В таком случае необходимо отменить лечение метронидазолом и начать соответствующую терапию.

Если в начале лечения у пациента появляется генерализованная эритема и пустулезная сыпь, сопровождающаяся повышением температуры тела, следует заподозрить острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел «Побочные реакции»); в случае развития такой реакции лечение препаратом следует прекратить, а в дальнейшем применение метронидазола как по отдельности, так и в комбинации с другими препаратами противопоказано.

Сообщалось о тяжелых кожных реакциях, некоторые из них имели летальные последствия, такие как синдром Стивенса – Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН или синдром Лайелла) и острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), возникавшие при применении метронидазола. Необходимо проинформировать пациентов о признаках и симптомах этих состояний, а также следует тщательно контролировать любые изменения со стороны кожи.

При возникновении каких-либо признаков или симптомов ССД, ТЭН (например, прогрессирующая сыпь на коже, часто с пузырями или поражением слизистых) или ОГЭП (см. раздел «Побочные реакции») лечение необходимо прекратить, и в дальнейшем противопоказано любое применение метронидазола как в монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами.

Расстройства со стороны центральной нервной системы. В случае появления симптомов, присущих энцефалопатии или мозжечкового синдрома, лечение пациента нужно немедленно пересмотреть, а применение метронидазола прекратить.

О случаях развития энцефалопатии сообщалось в рамках послерегистрационного наблюдения за препаратом. Кроме того, наблюдались случаи изменений МРТ, связанные с энцефалопатией (см. раздел «Побочные реакции»). Участки поражений чаще всего локализуются в мозжечке (особенно в зубчатом ядре) и в валике мозолистого тела. В большинстве случаев энцефалопатия и изменения МРТ исчезали после прекращения лечения препаратом. Очень редко были сообщения о смертельных исходах.

Следует проводить мониторинг состояния пациентов относительно возможных признаков энцефалопатии или обострения симптомов у пациентов с расстройствами со стороны центральной нервной системы.

В случае развития во время лечения асептическим менингитом повторное назначение метронидазола не рекомендуется, а у пациентов с наличием серьезного инфекционного заболевания нужно провести оценку соотношения польза/риск.

Расстройства со стороны периферической нервной системы. Следует проводить мониторинг состояния пациентов относительно возможных признаков периферической нейропатии, особенно при длительном лечении препаратом или при наличии тяжелых, хронических или прогрессирующих периферических неврологических расстройств.

Расстройства со стороны психики. После получения первой дозы лекарственного средства у пациентов могут возникать психотические реакции, включая самодеструктивное поведение (в отдельных случаях возможны суицидальные мысли или попытки суицида), особенно если у них в анамнезе есть психические расстройства (см. раздел «Побочные реакции»). Если такое случится, необходимо прекратить прием метронидазола, сообщить об этом врачу и немедленно принять

соответствующие терапевтические меры.

Гематологические эффекты.

Если в анамнезе гематологические расстройства или лечение осуществляется большими дозами метронидазола и/или в течение длительного времени, рекомендуется регулярно проводить мониторинг количества лейкоцитов.

Если развивается лейкопения, важно тщательно сопоставить ожидаемую пользу от продолжения лечения и риска. В случае длительного лечения следует наблюдать появление признаков развития побочных эффектов, таких как центральная и периферическая нейропатии (парестезия, атаксия, головокружение или конвульсивный криз).

Пациенты, у которых перед и после лечения метронидазолом отмечены изменения в показателях крови, при необходимости повторное применение метронидазола должны быть под наблюдением врача.

Педиатрические пациенты. Применение таблеток противопоказано детям до 6 лет из-за риска развития удушья. Для детей раннего возраста доступны другие лекарственные формы препаратов на основе метронидазола.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.
Одновременное применение метронидазола и алкоголя противопоказано из-за возможности дисульфирамоподобной реакции (антабусный эффект) (горячие приливы, эритема, рвота, тахикардия) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение метронидазола и бусульфана не рекомендовано (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение метронидазола и дисульфирама не рекомендовано (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными

средствами и другие виды взаимодействий»).

Воздействие на результаты лабораторных анализов. Метронидазол может иммобилизовать трепонемы, тем самым приводя к ложноположительным результатам теста Нельсона.

Сообщалось о случаях тяжелой гепатотоксичности/острой печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом, вскоре после начала лечения у пациентов с синдромом Коккейна при применении лекарственных средств, содержащих метронидазол, предназначенных для системного применения. Учитывая вышеизложенное в этой популяции пациентов, метронидазол следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза и только в случае, когда нет альтернативного лечения. Непосредственно перед началом, во время и после лечения следует делать печеночные пробы, пока значения показателей функции печени не вернутся к нормальному уровню или пока не будут достигнуты их исходные значения. Если при лечении происходит значительное увеличение показателей печеночных проб, это лекарственное средство следует отменить.

Пациентам с синдромом Коккейна следует информировать о необходимости немедленно сообщать своему врачу о любых симптомах, которые потенциально могут быть вызваны поражением печени, и о необходимости прекращения приема метронидазола в таком случае.

Метронидазол может изменять некоторые показатели лабораторных исследований (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа, триглицериды, глюкоза).

Существует вероятность персистирования гонококковой инфекции после элиминации *Trichomonas vaginalis*.

При наличии почечной недостаточности длительность периода полувыведения метронидазола не меняется. Соответственно, нет необходимости в снижении дозы метронидазола. В то же время в организме таких пациентов сохраняются метаболиты метронидазола.

Клиническое значение этого феномена пока неизвестно.

У пациентов, которые проходят гемодиализ, через 8 часов процедуры происходит эффективное удаление метронидазола и его метаболитов из кровотока. Соответственно сразу после завершения процедуры гемодиализа необходимо повторно ввести дозу метронидазола.

Пациентам с почечной недостаточностью, которым проводят фракционный перитонеальный диализ или постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, не следует изменять дозу препарата.

Метаболизм метронидазола осуществляется в основном за счет окисления в печени. При выраженной печеночной недостаточности может наблюдаться значительное снижение клиренса метронидазола. У пациентов с печеночной энцефалопатией возможна значительная кумуляция метронидазола. Высокие концентрации метронидазола в плазме крови, возникающие в результате такой кумуляции, могут частично обеспечивать симптоматику энцефалопатии. Поэтому Трихопол® следует с осторожностью применять пациентам с печеночной энцефалопатией. Суточную дозу лекарственного средства следует снизить до трети обычной; эту пониженную дозу можно принимать один раз в день.

Считается, что препарат не вызывает какого-либо риска канцерогенности у человека, хотя канцерогенный эффект наблюдался у некоторых видов мышей. Однако этот эффект не наблюдался у крыс и хомяков.

Из-за неочевидных проявлений мутагенного риска следует проводить тщательную оценку целесообразности длительного применения метронидазола.

Метронидазол следует с осторожностью назначать пациентам, принимавшим кортикостероиды и склонным к появлению отеков.

После применения метронидазола может развиться кандидоз полости рта, влагалища и желудочно-кишечного тракта, что требует

соответствующего лечения.

Пациентов следует предупредить, что метронидазол может окрашивать мочу в темный цвет (это обусловлено присутствием метаболитов метронидазола).

Каждая таблетка содержит 6,6 г глюкозы. След с осторожностью применяют больным сахарным диабетом.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Данные по применению метронидазола ограничены. Метронидазол проникает через плацентарный барьер. Противопоказано применение в I триметре беременности. Лекарственное средство можно назначать во время II и III триметров только в случае необходимости, когда польза от применения препарата превосходит потенциальный риск.

Кормление грудью.

Метронидазол попадает в грудное молоко. Трихопол® не следует применять в период кормления грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Лицам, управляющим транспортными средствами и работающими с механизмами, следует помнить о возможном возникновении спутанности сознания, головокружений, галлюцинаций, судорог во время приема данного препарата и воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами в период лечения.

Способ приминения и дозы

При амебиазе Трихопол® принимать в течение 7 дней. Взрослым: 1,5 г/сутки (за 3 приема); дети (с массой тела ≥ 20 кг): 30–40 мг/кг/сутки,

разделенные на 3 приема.

В случае возникновения абсцесса печени при амебиазе, дренирование или аспирация навоза производятся одновременно с терапией метронидазолом.

Лямблиоз лечить в течение 5 дней. Взрослым назначать 750–1000 мг Трихопола® в сутки; детям в возрасте 10–15 лет – 500 мг/сут в два приема.

При трихомониазе у женщин (уретрит и вагинит, обусловленные трихомонадами) Трихопол® назначать на курс лечения в течение 10 дней, комбинируя по 1 таблетке 2 раза в сутки и 1 вагинальный суппозиторий (500 мг) в сутки. Половой партнер должен лечиться одновременно, несмотря на наличие или отсутствие у него клинических признаков трихомонадной инфекции, даже если результат лабораторных тестов отрицательный.

При трихомониазе у мужчин (уретрит, обусловленный трихомонадами) Трихопол® назначать на курс лечения в течение 10 дней: по 1 таблетке 2 раза в сутки.

В исключительных случаях может потребоваться повысить суточную дозу до 0,750 г или 1 г.

При неспецифических вагинитах назначать по 500 мг препарата Трихопол® 2 раза в сутки в течение 7 дней. Партнер должен лечиться одновременно.

Для лечения анаэробных инфекций (терапия первой линии или заместительное лечение) взрослым назначать 1,0–1,5 г препарата Трихопол® в сутки, детям в возрасте от 6 лет (с массой тела ≥ 16 кг) – из расчета 20–30 мг/кг в сутки).

Дети.

Препарат в виде таблеток по 250 мг можно применять детям старше 6 лет.

Передозировка

Летальная доза метронидазола для человека неизвестна. В редких случаях наблюдались симптомы нейротоксичности после перорального применения метронидазола в дозах 6–10,4 мг/сутки в течение 5–7 дней, включая судорожное состояние и периферическую нейропатию.

Известно о случаях приема однократной дозы не более 15 г при суицидальных попытках и случайной передозировке. Симптомы включали рвоту, атаксию и легкую дезориентацию.

Специфического антидота нет. При значительной передозировке следует проводить симптоматическую терапию.

Побочные эффекты

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

- боль в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея;
- воспаление слизистой оболочки полости рта с ощущением сухости, стоматит, вкусовые расстройства, металлический привкус во рту, анорексия;
- случаи панкреатита, имеющие обратимый характер;
- изменение цвета или изменение внешнего вида языка (микоза).

Со стороны кожи и ее производных:

- длительная гиперемия, кожный зуд, приливы, сыпь (в редких случаях – пустулезная сыпь); иногда – фебрильные проявления;
- крапивница, ангионевротический отек, исключительные случаи анафилактического шока (см. раздел «Особенности применения»);
- очень редки случаи острого генерализованного экзантематозного пустулеза (см. раздел «Особенности применения»);
- синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, фиксированная токсикодермия.

Со стороны нервной системы:

- периферическая сенсорная нейропатия;
- головная боль;
- головокружение;
- спутанность сознания;
- судороги;
- транзиторные эпилептические приступы;
- атаксия, горячка, сонливость.
- подострый мозжечковый синдром (атаксия, дизартрия, нарушения походки, нистагм, тремор), которые могут проходить после прекращения приема препарата (см. раздел «Особенности применения»);
- энцефалопатия (например, повышение температуры тела, головная боль, повышенная чувствительность к свету, ригидность затылочных мышц, галлюцинации, паралич, расстройства зрения и подвижности), что может сопровождаться изменениями МРТ, которые, как правило, исчезают после прекращения лечения препаратом. Очень редко сообщалось о летальных случаях (см. раздел «Особенности применения»);
- асептический менингит (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны органов зрения:

- временные нарушения зрительных функций, такие как диплопия, миопия, нечеткость зрения, понижение остроты зрения, изменения цветного зрения;
- невропатия/неврит зрительного нерва.

Со стороны психики:

- галлюцинации;
- психотические реакции с паранойей и/или делирием, которые в отдельных случаях могут сопровождаться возникновением суицидальных мыслей или попытками суицида (см. раздел «Особенности применения»);

- подавленное настроение.

Со стороны крови и лимфатической системы:

- в редких случаях – агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, лейкопения.

Со стороны гепатобилиарной системы:

- повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза), холестатический или смешанный гепатит и гепатоцеллюлярное поражение печени, иногда с желтухой;
  • сообщалось о случаях печеночной недостаточности, требовавших проведения трансплантации печени, у пациентов, лечившихся метронидазолом в комбинации с другими антибиотиками;
  • сообщалось о случаях возникновения тяжелой гепатотоксичности/острой печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом, вскоре после начала лечения средствами для системного применения, содержащими метронидазол, у пациентов с синдромом Коккейна (см. раздел «Противопоказания»).

Со стороны опорно-двигательной системы:

- артралгия, миалгия.

Со стороны репродуктивной системы:

- боли во влагалище, кандидоз.

Другие. Во время лечения моча может приобретать красно-коричневую окраску, что обусловлено присутствием растворимых в воде пигментов, которые являются продуктом метаболизма метронидазола.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере; по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

Фармацевтический завод «Польфарма» С. А., Польша/

Pharmaceutical Works «Polpharma» S.A., Poland.

Местонахождение производителя и его адрес места ведения деятельности.

Ул. Пельплиньска 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польша/

19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.