

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

МЕТРОНІДАЗОЛ
(METRONIDAZOLUM)

Склад:

діюча речовина: метронідазол.

1 мл розчину містить 5 мг метронідазолу;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію едетат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Похідні імідазолу. Код АТС J01X D01.

Клінічні характеристики.

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 абдомінальної ділянки 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 до Метронідазолу відповідні антибіотики для лікування аеробних інфекцій.

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

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до метронідазолу або інших нітроімідазольних похідних або до будь-якої допоміжної речовини, органічні ураження ЦНС, захворювання системи крові.

Спосіб застосування та дози.

Дозу корегують відповідно до індивідуальної відповіді пацієнта на лікування, його віку і маси тіла, а також типу і тяжкості захворювання. Слід дотримуватись наступних вказівок щодо дозування:

Дорослі і діти віком від 12 років:

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

Діти 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 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 можна продовжити (див. розділ «Особливості застосування»).

Перед- та післяопераційна профілактика інфекцій

Дорослі і діти віком старше 11 років

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

Діти віком від 2 до 11 років

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

Спосіб введення

Застосовують у вигляді внутрішньовенних інфузій.

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

Метронідазол 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.

Побічні реакції.

Небажані ефекти в основному пов'язані з тривалим застосуванням високих доз. Найчастіше спостерігаються нудота, зміна смакових відчуттів і ризик нейропатії у випадку довготривалого застосування.

У наступному переліку для опису частоти небажаних ефектів використано такі критерії: дуже часто : $\geq 1/10$; часто : $\geq 1/100$ - $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; 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. Детальний опис невідкладного лікування наведено у розділі «Особливості застосування».

Розлади з боку системи крові і лімфатичної системи

Нечасто: під час терапії метронідазолом відмічалось зниження числа лейкоцитів і тромбоцитів (лейкопенія, гранулоцитопенія і тромбоцитопенія).

Невідомо: агранулоцитоз, апластична анемія.

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

Розлади 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, див. «Розлади шкіри і підшкірних тканин». **Тяжкі реакції вимагають негайного терапевтичного втручання.**

Психічні розлади

Нечасто: сплутаність свідомості, дратівливість, депресія, психотичні розлади, включаючи галюцинації.

Розлади з боку нервової системи

Нечасто: головний біль, запаморочення, сонливість або безсоння, судоми, периферична нейропатія, що проявляється у вигляді парестезії, болю, відчуття важкості та поколювання у кінцівках, можливий розвиток підгострого мозочкового синдрому (атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор).

Дуже рідко: енцефалопатія, розвиток підгострого мозочкового синдрому (симптомами якого є наприклад, атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор).

При появі судом або ознак периферичної нейропатії слід негайно повідомити лікаря.

Розлади зору

Нечасто: розлади зору, подвоєння, короткозорість.

Невідомо: окулогірний криз (окремі випадки).

Серцеві розлади

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

Шлунково-кишкові розлади

Нечасто: блювання, нудота, діарея, глосит і стоматит, відрижка з гірким смаком, відчуття важкості у епігастральній ділянці, блювання, втрата апетиту, металічний присмак у роті, обкладений язик.

Невідомо: панкреатит (окремі випадки).

Гепатобіліарні розлади

Нечасто: аномальні значення печінкових ензимів і білірубіну.

Дуже рідко: гепатит, жовтяниця.

Розлади шкіри і підшкірних тканин

Нечасто: алергічні шкірні реакції, включаючи свербіж, уртикарію, мультиформну еритему, пустульозний висип.

Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона (окремі повідомлення), токсичний епідермальний некроліз (окремі повідомлення).

Дві останні реакції вимагають негайного терапевтичного втручання.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Нечасто: артралгія, міалгія.

Розлади нирок і сечовивідних шляхів

Нечасто: темний колір сечі (через виділення метаболіту метронідазолу).

Дуже рідко: дизурія, цистит і нетримання сечі.

Загальні розлади і порушення у місці введення

Часто: подразнення вен (аж до тромбофлебіту) після внутрішньовенного введення, пустульозний висип.

Рідко: слабкість.

Передозування.

Симптоми

При передозуванні можуть виникнути побічні ефекти, описані вище.

Лікування

Не існує специфічного лікування чи антитоту, що можна було б застосувати у випадку сильного передозування метронідазолу. При необхідності метронідазол можна ефективно виводити шляхом гемодіалізу.

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 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.

Діти. Метронідазол може застосовуватися дітям старше 2 років за показаннями.

Особливості застосування.

Обережно призначають 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.

Через ризик погіршення стану метронідазол слід застосовувати пацієнтам з активними або хронічними тяжкими розладами периферичної або центральної нервової системи лише у випадку, якщо очікувана користь значно переважає потенційну небезпеку. У пацієнтів, які отримували лікування метронідазолом, відзначались конвульсивні напади і периферична нейропатія, остання характеризувалась онімінням або парестезією кінцівок. Поява аномальних неврологічних ознак потребує термінової оцінки співвідношення користь/ризик для продовження терапії.

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 загрозувати життю і потребує негайного відповідного лікування. Не можна приймати препарати, що пригнічують перистальтику.

Тривалість лікування метронідазолом або препаратами, що містять інші нітроїмідазоли, не повинна перевищувати 10 днів. Лише у 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 випадків. Слід чітко дотримуватись 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.

Тривала терапія метронідазолом може бути пов'язана із пригніченням функції кісткового мозку, що може призвести до порушення гемопоезу. Його прояви наведені у розділі «Побічні реакції». Під час тривалої терапії слід контролювати формулу крові. Цей

лікарський засіб містить 14 ммоль (або 322 мг) натрію на 100 мл, що слід враховувати пацієнтам на дієті з контрольованим вмістом натрію.

Вплив на лабораторні показники

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

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 – лише для одноразового застосування. Невикористані залишки знищити.

Препарат можна розводити у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Під час процедури розведення слід вжити звичайні заходи асептики.

Розчин слід застосовувати, лише якщо він прозорий, а контейнер або упаковка не мають видимих ознак ушкодження.

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

Навіть при дотриманні рекомендованого режиму застосування метронідазол може впливати на швидкість реакції і, таким чином, погіршувати здатність керувати автотранспортом і механізмами. Цей вплив більшою мірою проявляється на початку лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Алкоголь

Під час терапії метронідазолом слід уникати вживання алкогольних напоїв через можливість розвитку побічних реакцій, таких як запаморочення і нудота (дисульфірамоподібний ефект).

Аміодарон

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

Барбітурати

Фенобарбітал може посилювати печінковий метаболізм метронідазолу, знижуючи час його напіввиведення з плазми до 3 годин.

Бусульфан

Одночасне застосування метронідазолу може значно підвищувати плазмову концентрацію бусульфану. Механізм їх взаємодії не описаний. Через потенційний ризик тяжкої токсичності і летального наслідку, пов'язаний зі зростанням плазмових рівнів бусульфану, слід уникати його одночасного застосування з метронідазолом.

Карбамазепін

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

Циметидин

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

Контрацептиви

Деякі антибіотики у 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.

Похідні кумарину

Одночасне застосування метронідазолу може посилювати антикоагулянтний ефект похідних кумарину і підвищувати ризик кровотечі внаслідок зниження деградації у печінці. Може знадобитися корекція дози антикоагулянтів.

Циклоспорин

При одночасному лікуванні циклоспорином і метронідазолом існує ризик зростання сироваткових концентрацій циклоспоринолу. Необхідний частий моніторинг рівнів циклоспоринолу і креатиніну.

Дисульфірам

Одночасне застосування дисульфіраму може спричинити стан сплутаності свідомості або навіть психотичні реакції. Комбінації цих препаратів необхідно уникати.

Фторурацил

Метронідазол пригнічує метаболізм фторурацилу при їх одночасному застосуванні, тобто плазмові концентрації фторурацилу зростають.

Літій

При одночасному застосуванні метронідазолу з солями літію слід дотримуватись обережності, оскільки під час терапії метронідазолом спостерігались підвищені сироваткові концентрації літію.

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.

Фенітоїн

Метронідазол інгібує метаболізм фенітоїну при одночасному застосуванні, тобто плазмові концентрації фенітоїну знижуються. З іншого боку, ефективність метронідазолу знижується при одночасному застосуванні з фенітоїном.

Такролімус

Одночасне застосування метронідазолу може призводити до зростання концентрації такролімусу у крові. Ймовірний механізм пригнічення печінкового метаболізму такролімусу відбувається 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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метронідазол – це стабільна сполука, здатна проникати у мікроорганізми. В анаеробних умовах метронідазол утворює з мікробною пірват-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 (MIC) встановлена Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості, точки переривання, що відділяють чутливі організми (S) від резистентних (R), наступні:

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*⁰, *Clostridium perfringens*⁰, *Fusobacterium spp.*⁰, *Peptoniphilus spp.*⁰, *Peptostreptococcus spp.*⁰, *Porphyromonas spp.*⁰, *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.*⁰;

Інші мікроорганізми: *Entamoeba histolytica*⁰, *Gardnerella vaginalis*⁰, *Giardia lamblia*⁰, *Trichomonas vaginalis*⁰.

Штами, для яких набута чутливість 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.*

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

⁰ Можна застосовувати лише пацієнтам з алергією на пеніцилін.

Механізми резистентності до метронідазолу

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

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

Розповсюдженість придбанної чутливості індивідуальних штамів може змінюватись залежно від регіону і часу. Тому необхідно використовувати специфічні місцеві дані, особливо для ефективного лікування тяжких інфекцій. У випадку сумнівів щодо ефективності метронідазолу, пов'язаних із 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 вводять 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, спинно-мозкову рідину, печінку, слину, семенну 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. Зв'язування з протеїнами становить менше 20 %, видимий об'єм розподілу становить 36 літрів.

Біотрансформація

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

Виведення

Приблизно 80 % речовини виводиться з сечею, з них менше 10 % – у незмінній формі. Невелика кількість виводиться печінкою. Період напіввиведення становить 6-10 годин.

Характеристики у спеціальних групах пацієнтів

Ниркова недостатність затримує виділення лише незначною мірою.

При тяжких захворюваннях печінки слід очікувати на затримку плазмового кліренсу і подовження часу напіввиведення з сироватки (до 30 годин).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або злегка жовтуватого кольору рідина.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.

Упаковка. По 100 мл у пляшках скляних або у контейнерах полімерних.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження. Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел./факс: 275-01-08, 275-92-42.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу