

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.

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

Фармакотерапевтична група. Протимікробні 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 (MIC), 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*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, набула чутливість яких може становити проблему:

Граммнегативні аероби: *Helicobacter pylori*

Природнорезистентні мікроорганізми: всі облигатні аероби:

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

Граммнегативні 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.

[△] 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 *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 (тинідазолом, орнідазолом, німоразолом).

Розповсюдженість набутої чутливості окремих штамів може змінюватись залежно від регіону і з часом. Тому необхідно використовувати місцеві дані, особливо для ефективного лікування тяжких інфекцій. Якщо є сумніви щодо ефективності метронідазолу, 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, 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. 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 плазмовеого кліренсу і подовження часу напіввиведення з сироватки (до 30 годин).

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Метронідазол активний проти широкого спектра патогенних мікроорганізмів, особливо *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Clostridia*, *Eubacteria*, анаеробних коків та *Gardnerella vaginalis*.

Метронідазол показаний дорослим і дітям для

- профілактики післяопераційних інфекцій, викликаних анаеробними бактеріями, зокрема *Bacteroides* та анаеробними видами *Streptococci*;
- лікування септицемії, бактеріємії, перитоніту, абсцесу головного мозку, некротичної пневмонії, остеомієліту, післяпологового сепсису, внутрішньотазового абсцесу, пельвіоцелюліту та післяопераційної ранової інфекції – у випадках, коли були виділені патогенні анаероби.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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, що одночасно застосовували метронідазол та дисульфірам.

Повідомлялося про деяке потенціювання антикоагулянтної терапії при застосуванні метронідазолу разом із пероральними антикоагулянтами варфаринового типу. Може бути потрібним зменшити дозу останніх.

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

У пацієнтів, що одночасно лікувалися літієм та метронідазолом, спостерігалася затримка літію, що супроводжувалася ознаками можливого пошкодження нирок. Перед введенням метронідазолу лікування літієм треба обмежити або відмінити. У пацієнтів, що лікуються літієм, необхідно проводити моніторинг концентрацій в плазмі літію, креатиніну та електролітів в 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, що отримують циклоспорин, мають ризик підвищення рівнів циклоспорину в плазмі. Якщо комбіноване застосування необхідне, слід проводити ретельний моніторинг циклоспорину та креатиніну в сироватці.

Метронідазол може підвищувати рівні бісульфану в плазмі, що може призводити до тяжкої бісульфанової токсичності.

Особливості застосування.

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

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 периферійна або центральна нейропатія (симптомами якої є парестезія, атаксія, запаморочення, судомні напади).

Метронідазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з активними або хронічними тяжкими захворюваннями периферичної або центральної нервової системи через ризик неврологічного загострення. Існує ймовірність, що після знищення *Trichomonas vaginalis* може зберігатись 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 теперішній час невідоме.

У пацієнтів, що проходять гемодіаліз, метронідазол та метаболіти ефективно виводяться протягом восьмигодинного періоду діалізу. Тому метронідазол після гемодіалізу необхідно негайно вводити повторно. Для пацієнтів з нирковою недостатністю, що проходять інтермітуючий перитонеальний діаліз (ПД) або постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД), корекцію дози метронідазолу проводити не треба.

Метронідазол, в основному, метаболізується шляхом окислення в печінці. Значне зменшення кліренсу метронідазолу може відбуватись при наявності печінкової недостатності. У пацієнтів із печінковою енцефалопатією може підвищуватись концентрація метронідазолу в плазмі. Тому метронідазол необхідно з обережністю вводити пацієнтам з печінковою енцефалопатією. Денну дозу слід зменшити до однієї третини і вводити один раз на день.

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 викликати потемніння сечі.

Препарат 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 звичайно, терміну.

Цей лікарський засіб містить 4 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.

Безпека застосування метронідазолу у період вагітності вивчена недостатньо. Тому метронідазол не слід призначати при вагітності або під час годування груддю, крім у випадків, коли очікувана користь переважає можливий ризик. Не рекомендується застосування високих доз протягом короткого періоду.

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

Метронідазол вводять тільки внутрішньовенно зі швидкістю 5 мл/хв.

Перед- та післяопераційна профілактика інфекцій: головним чином, при абдомінальній (особливо колоректальній) та гінекологічній хірургії.

Дорослі

500 мг безпосередньо перед операцією, введення закінчують приблизно за 1 годину до операції. Дозу вводять повторно кожні 8 годин.

Діти

Діти < 12 років: одноразова доза 20-30 мг/кг, введення закінчують приблизно за 1 годину до операції. Новонароджені з гестаційним віком < 40 тижнів: 10 мг/кг ваги тіла одноразово перед операцією.

Анаеробні інфекції. Тривалість лікування залежить від його ефективності. У більшості випадків достатнім буде семиденний курс. У разі наявності клінічних показань (наприклад, ерадикація інфекції із недоступних для дренирування органів, при схильності до ендогенної контамінації аеробними патогенами з кишечника, ротоглотки або із статевих органів) лікування можна продовжити.

Лікування встановлених анаеробних інфекцій

Дорослі

500 мг кожні 8 годин.

Діти

Діти віком від 8 тижнів до 12 років звичайна денна доза – 20-30 мг/кг/день одноразово або по 7,5 мг/кг кожні 8 годин. Денну дозу можна підвищити до 40 мг/кг залежно від тяжкості інфекції. Тривалість лікування становить звичайно 7 днів.

Діти віком < 8 тижнів: 15 мг/кг день одноразово або по 7,5 мг/кг кожні 12 годин. У новонароджених з гестаційним віком < 40 тижнів протягом першого тижня життя може відбуватись накопичення метронідазолу, тому через кілька днів лікування бажано провести моніторинг концентрацій метронідазолу в сироватці.

Бактеріальний вагіноз

Підлітки: 400 мг двічі на день протягом 5-7 днів або 2000 мг одноразово.

Урогенітальний трихомоніаз

Дорослі та підлітки: 2000 мг одноразово або по 200 мг тричі на день протягом 7 днів, або по 400 мг двічі на день протягом 5-7 днів.

Діти < 10 років: 40 мг/кг одноразово або 15-30 мг/кг/день, що розділені на 2-3 дози, протягом 7 днів; не перевищувати 2000 мг/дозу.

Лямбліоз

Пацієнти віком > 10 років: 2000 мг один раз на день протягом 3 днів або 400 мг три рази на день протягом 5 днів, або 500 мг двічі на день від 7 до 10 днів.

Діти від 7 до 10 років: 1000 мг один раз на день протягом 3 днів.

Діти від 3 до 7 років: від 600 до 800 мг один раз на день протягом 3 днів.

Діти від 1 до 3 років: 500 мг один раз на день протягом 3 днів.

Альтернативно призначають 15-40 мг/кг/день, розділені на 2-3 дози.

Амебіаз

Пацієнти віком > 10 років: від 400 до 800 мг 3 рази на день протягом 5-10 днів.

Діти від 7 до 10 років: від 200 до 400 мг 3 рази на день протягом 5-10 днів.

Діти від 3 до 7 років: від 100 до 200 мг 4 рази на день протягом 5-10 днів.

Діти від 1 до 3 років: від 100 до 200 мг 3 рази на день протягом 5-10 днів.

Альтернативно застосовують від 35 до 50 мг/кг на день, поділені на 3 дози протягом від 5 до 10 днів, не перевищувати 2400 мг/день.

Ерадикація *Helicobacter pylori* у педіатричних пацієнтів. Застосовують у складі комбінованої терапії по 20 мг/кг на день, не перевищуючи максимальну добову дозу 1000 мг, поділену на 2, протягом 7-14 днів. Перед початком лікування необхідно ознайомитися з офіційними рекомендаціями.

Люди похилого віку

Рекомендується проявляти обережність щодо людей похилого віку, особливо при високих дозах.

Діти. Застосовують дітям з перших днів життя.

Передозування.

Доповідалося 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 призначається симптоматичне та підтримувальне лікування.

Побічні реакції.

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

При плануванні довготривалого лікування необхідно оцінити користь у порівнянні з ризиком розвитку периферійної 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.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже рідко агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія.

Невідомо: лейкопенія.

З боку імунної системи

Рідко: анафілаксія.

Невідомо: набряк Квінке, кропив'янка, лихоманка.

Розлади метаболізму та харчування

Невідомо: анорексія.

Психічні розлади

Дуже рідко психотичні розлади, включаючи сплутаність та галюцинації

Невідомо: депресивний стан.

З боку нервової системи

Дуже рідко: енцефалопатія (наприклад, сплутаність свідомості, лихоманка, 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: периферійна сенсорна нейропатія, скороминущі епілептоформні напади під час інтенсивної та або тривалої терапії метронідазолом. У більшості випадків нейропатія зникала 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.

Шлунково-кишкові розлади

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

Розлади 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

Дуже рідко шкірні висипи, пустульозні висипи, свербіж, почервоніння.

Невідомо: поліморфна еритема

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Дуже рідко міальгія, біль у суглобах

З боку сечовидільної системи:

Дуже рідко потемніння сечі (через метаболіт метронідазолу).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник. ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження.

Україна 18030, м. Черкаси, вул. Вербовецького, 108. Тел. (044) 281-01-01.