

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТРОНІДАЗОЛ-ДАРНИЦЯ
(METRONIDAZOLE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: metronidazole;

1 мл розчину містить метронідазолу- 5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідрофосфат додекагідрат, кислота лимонна моногідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Похідні імідазолу.

Код АТХ J01X D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина препарату – метронідазол – належить до групи похідних нітроімідазолу. Метронідазол здатен проникати у мікроорганізми та за анаеробних умов утворює з мікробною піруват-фередоксиноксидоредуктазою нітрозорадикали шляхом окиснення фередоксину і флаводоксину. Нітрозорадикали утворюють продукти присєднання з основними парами ДНК, що призводить до розриву ланцюгів ДНК і до смерті мікробних клітин

Мінімальна інгібуєча концентрація (MIC) метронідазолу 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.):

Чутливі види

Анаероби

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile[°]

Clostridium perfringens^{°Δ}

Fusobacterium spp.[°]

Peptoniphilus spp.[°]

Peptostreptococcus spp.[°]

Porphyromonas spp.[°]

Prevotella spp.

Veillonella spp.[°]

Інші мікроорганізми*Entamoeba histolytica*[°]*Gardnerella vaginalis*[°]*Giardia lamblia*[°]*Trichomonas vaginalis*[°]**Види, для яких набута чутливість може становити проблему****Грамнегативні аероби***Helicobacter pylori***Вродженорезистентні види (всі облигатні аероби)****Грампозитивні аероби***Enterococcus spp.**Staphylococcus spp.**Streptococcus spp.***Грамнегативні аероби***Enterobacteriaceae**Haemophilus spp.*

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

^Δ Можна застосовувати лише пацієнтам з алергією на пеніцилін.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення метронідазолу широко метаболізується у тканинах організму.

Зв'язування з білками плазми крові становить менше 20 %, видимий об'єм розподілу становить 36 літрів.

Виявляється 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. Також проникає через плаценту у грудне молоко у концентраціях, еквівалентних концентраціям у плазмі крові.

Метронідазол метаболізується у печінці шляхом окиснення бокових ланцюгів і утворення глюкуроніду.

Його метаболіти включають продукт кислотного окиснення, гідроксильне похідне і глюкуронід. Основний метаболіт у плазмі крові – гідроксильований метаболіт, а основний метаболіт у сечі – кислотний.

Приблизно 80 % метронідазолу виводиться нирками, з них до 10 % – у незмінній формі. Невелика кількість метронідазолу виводиться через печінку. Період напіввиведення становить 8 (6-10) годин.

Ниркова недостатність затримує виділення лише незначною мірою.

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

Клінічні характеристики.**Показання.**

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

- інфекції центральної нервової системи (включаючи абсцес мозку, менінгіт);
- інфекції легенів і плеври (включаючи некротичну пневмонію, аспіраційну пневмонію, абсцес легенів);
- ендокардит;
- інфекції травного тракту і черевної порожнини (включаючи перитоніт, абсцес печінки, інфекції після операцій на товстій або прямій кишці, гнійні ураження абдомінальної або тазової порожнини);

- гінекологічні інфекції (включаючи ендометрит після гістеректомії або кесаревого розтину, пологову гарячку, септичний аборт);
- інфекції ЛОР-органів і ротової порожнини (включаючи ангіну Сімановського – Плаута – Вінсента);
- інфекції кісток і суглобів (включаючи остеомієліт);
- газова гангрена;
- септицемія з тромбофлебітом.

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

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

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до метронідазолу, інших нітроїмідазольних похідних або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні препарату з іншими лікарськими засобами можливі такі взаємодії:

з аміодароном – повідомлялося про подовження інтервалу QT і *torsade de pointes*; при одночасному застосуванні препаратів рекомендується моніторинг інтервалу QT на електрокардіограмі, а у разі появи симптомів, що можуть вказувати на *torsade de pointes*, таких як запаморочення, прискорене серцебиття або втрата свідомості, – звернутися до лікаря;

з барбітуратами – посилення печінкового метаболізму метронідазолу та зниження періоду його напіввиведення з плазми крові до 3 годин;

з бусульфаном, карбамазепіном, літієм, такролімусом, фторурацилом, циклоспорином – підвищення концентрації останніх у плазмі крові (у випадку такролімусу – можливо, через пригнічення його печінкового метаболізму); при одночасному застосуванні метронідазолу з літієм слід дотримуватись обережності, з такролімусом або циклоспорином – проводити моніторинг їх концентрації у плазмі крові та функції нирок і у разі необхідності скоригувати дозування; слід уникати застосування комбінації метронідазолу з бусульфаном через потенційний ризик тяжкої токсичності і летального наслідку;

з дисульфірамом – стан сплутаності свідомості або навіть психотичні реакції; слід уникати застосування цієї комбінації препаратів;

з контрацептивами – 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, внаслідок чого плазмові рівні активних стероїдів знижуються. Ця незвична взаємодія може відмічатися 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;

з мікофеноляту мофетилом – зниження пероральної біодоступності; при одночасному застосуванні препаратів рекомендується ретельний клінічний і лабораторний моніторинг для виявлення зменшення імуносупресивного ефекту мікофенолової кислоти;

з похідними кумарину – посилення антикоагулянтного ефекту похідних кумарину та підвищення ризику кровотечі внаслідок зниження деградації у печінці; при одночасному застосуванні препаратів може потребуватися корекція дози антикоагулянтів;

з фенітоїном – пригнічення печінкового метаболізму фенітоїну та зниження його плазмової концентрації, а також зниження ефективності метронідазолу;

з циметидином – збільшення концентрації у плазмі крові метронідазолу через зменшення його виведення. Під час терапії метронідазолом слід уникати вживання алкогольних напоїв через можливість розвитку побічних реакцій, таких як запаморочення і нудота (дисульфірамоподібний ефект).

Особливості застосування.

Пацієнтам з тяжкими ураженнями печінки, порушеним гемопоезом (включаючи гранулоцитопенію), з активними або хронічними тяжкими розладами периферичної або центральної нервової системи препарат застосовувати лише у випадку, коли очікувана користь переважає потенційний ризик.

Під час застосування препарату можливий розвиток конвульсивних нападів та периферичної нейропатії, що характеризується онімінням або парестезією кінцівок. У разі появи аномальних неврологічних ознак слід провести термінову оцінку співвідношення користь/ризик для продовження терапії метронідазолом. Лікування препаратом може супроводжуватись появою тяжких реакцій гіперчутливості (включаючи анафілактичний шок). У разі розвитку таких реакцій слід припинити застосування препарату та розпочати загальну невідкладну терапію.

Тяжка персистувальна діарея, розвиток якої можливий 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 лікування. Під час лікування метронідазолом не слід застосовувати препарати, що пригнічують перистальтику кишечника.

Тривала терапія метронідазолом може призвести до порушення гемопоєзу через пригнічення функції кісткового мозку. Його прояви наведені у розділі «Побічні реакції». Під час тривалого застосування препарату слід ретельно контролювати формулу крові.

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

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

Метронідазол може впливати на визначення печінкових ензимів при вимірюванні NADH методом постійного потоку, що базується на визначенні кінцевої точки зниження відновленого NADH. Можуть відмічатися незвично низькі концентрації печінкових ензимів, включаючи нульові значення.

Препарат придатний лише для одноразового використання. Невикористані залишки знищити.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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, за відсутності безпечнішої альтернативи. Протягом II і III триместрів метронідазол можна також застосовувати для лікування інших інфекцій, якщо очікувана користь для матері явно переважає можливий ризик для плода.

Оскільки метронідазол проникає у грудне 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.

Препарат здатен впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Цей вплив здебільшого проявляється на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати у вигляді повільної внутрішньовенної інфузії (тобто максимум 100 мл протягом щонайменше 20 хвилин, зазвичай протягом однієї години).

Препарат 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

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

Слід дотримуватися наведених нижче вказівок із дозування препарату.

Лікування.

Дорослим та дітям віком від 12 років.

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

Діти віком від 2 до 12 років

Звичайна доза препарату становить 7-10 мг/кг маси тіла кожні 8 годин, що відповідає добовій дозі 20-30 мг /кг маси тіла.

Пацієнтам з нирковою недостатністю.

Відсутня необхідність у корекції дози препарат(див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнтам з печінковою недостатністю.

Пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю може потребуватися корекція дози препарату через подовження його періоду напіввиведення та зниження плазмового кліренсу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Тривалість лікування залежить від його ефективності. У більшості випадків достатнім буде 7-денний курс. За наявності клінічних показань лікування може бути продовжене (див. розділ «Особливості застосування»).

Перед- і післяопераційна профілактика.

Дорослим та дітям віком від 11 років.

Звичайна доза препарату становить 500 мг. Введення метронідазолу закінчують приблизно за годину перед операцією. Препарат ввести повторно у тій же самій дозі через 8 і 16 годин.

Дітям віком від 2 до 11 років.

Звичайна доза препарату становить 15 мг/кг маси тіла. Введення метронідазолу закінчують приблизно за годину перед операцією. Препарат ввести повторно у дозі 7,5 мг/кг маси тіла через 8 і 16 годин.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 2 років.

Передозування.

Симптоми: розвиток побічних реакцій, описаних нижче.

Лікування: за необхідності метронідазол можна ефективно виводити шляхом гемодіалізу. Специфічного лікування чи антидоту немає.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: генітальні суперінфекції (спричинені *Candida*), псевдомембранозний коліт, що може виникати під час або після терапії та проявляється у формі тяжкої персистувальної діареї.

Детальний опис невідкладного лікування наведено у розділі «Особливості застосування».

З боку системи крові і лімфатичної системи: лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія.

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

З боку психіки: стан сплутаності свідомості, дратівливість, депресія, психотичні розлади, включаючи галюцинації.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість або безсоння, судоми, периферична нейропатія (симптомами якої є парестезії, біль, відчуття важкості та поколювання у кінцівках), енцефалопатія, розвиток підгострого мозочкового синдрому (симптомами якого є атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор).

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

З боку органів зору: розлади зору, двоїння в очах, короткозорість, окулогірний криз (окремі випадки).

З боку серцево-судинної системи: зміни на електрокардіограмі, подібні до вирівнювання зубця T.

З боку травного тракту: блювання, нудота, діарея, глосит і стоматит, відрижка з гірким смаком, відчуття важкості у епігастральній ділянці, блювання, втрата апетиту, металевий присмак у роті, обкладений язик, панкреатит (окремі випадки).

З боку гепатобіліарної системи: гепатобіліарні розлади, аномальні значення печінкових ензимів і білірубіну, гепатит, жовтяниця.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: артралгія, міалгія.

З боку сечовидільної системи: темний колір сечі (через виділення метаболіту метронідазолу), дизурія, цистит і нетримання сечі.

З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості від легкого до помірного ступеня, включаючи шкірні реакції (свербіж, уртикарія, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, медикаментозну гарячку, тяжкі системні реакції гіперчутливості (анафілаксія аж до анафілактичного шоку); синдром Стівенса–Джонсона (окремі повідомлення), Синдром Лайєлла (окремі повідомлення). Тяжкі реакції такі як синдром Стівенса–Джонсона та Синдром Лайєлла, вимагають негайного терапевтичного втручання.

Загальні розлади і порушення у місці введення подразнення вен (аж до тромбофлебіту) після внутрішньовенного введення, пустульозний висип, слабкість.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 100 мл у флаконі, по 1 флакону у пачці; по 100 мл у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.