

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

## "МЕТРОНИДАЗОЛ 0.5%"

APPROVED BY SCOMTE JSC

EXPERT/ 27.04.2018 *PS*

APPLICANT/DATA

*01.06.18***Регистрационный номер****Торговое (патентованное) название препарата:** Метронидазол 0.5%**Международное (непатентованное) название препарата:** Метронидазол**Лекарственная форма** Раствор для инфузии**Качественный и количественный состав, описание**

100 мл раствора для инфузии содержит 500 мг метронидазола

Название активной субстанции	Количество	Единица
Метронидазол	0.5	г

Вспомогательные ингредиенты	Количество	Единица
Натрия хлорид	0,79	г
Натрия дигидрофосфат дигидрат	0,0476	г
Лимонная кислота безводная	0,0229	г
Вода для инъекций до	100	мл

pH раствора .....4.5 ÷ 7.0

Osm теоретическая .....273 mOsm/l

**Описание**

Прозрачная, бесцветная или желтовато-зеленоватая жидкость.

**Фармакологические свойства****Фармакотерапевтическая группа:**

Противомикробные препараты для системного применения, производные имидазола.

**АТХ - код:** J01XD01**Фармакологическое действие**

Противопротозойный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия метронидазола заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

Препарат проявляет активность в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblia intestinalis*, а также в отношении спорообразующих и неспорообразующих

анаэробов – Bacteroides spp.(B.fragilis, B.ovatus, B.distasonis, B.vulgatus), Fusobacterium spp., Clostridium spp., Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp., чувствительных штаммов Eubacterium.

К метронидазолу не чувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы). Метронидазол действует синергически с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов.

APPROVED BY SCOMTE JSC  
 EXPERT/27.04.2018 *ps*  
 APPLICANT/DATA *Armenia*  
 01.06.18

Категория
<b>Чувствительные</b>
Грамотрицательные аэробы
Helicobacter pylori
Anaerobes
Bacteroides fragilis
Bifidobacterium >> резистентность (70%)
Bilophila
Clostridium
Clostridium difficile
Clostridium perfringens
Eubacterium
Fusobacterium
Peptostreptococcus
Prevotella
Porphyromonas
Veillonella
<b>Резистентные</b>
Gram positive aerobes
Actinomyces
Anaerobes
Mobiluncus
Propionibacterium acnes
<b>Антипаразитарная активность</b>
Entamoeba histolytica
Giardia intestinalis
Trichomonas vaginalis

## Фармакокинетика

**Распределение:** препарат обладает высокой проникающей способностью, достигая бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, спинномозговую жидкость, мозг, желчь, слюну, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер.

**Объем распределения:** взрослые – примерно 0,55 л/кг, новорожденные – 0,54 – 0,81 л/кг.

**Связь с белками плазмы** – 10 – 20%.

При внутривенном введении 500мг метронидазола в течение 20 минут больным с анаэробной инфекцией концентрация препарата в сыворотке крови через час составляет 35,2мкг/мл, через 4 часа – 33,9мкг/мл, через 8 часов – 25,7 мкг/мл. При нормальном желчеобразовании концентрация

метронидазола в желчи после внутривенного введения может значительно превышать концентрацию метронидазола в плазме крови.

**Метаболизм:** в организме метаболизируется около 30 - 60% метронидазола путем гидроксилирования, окисления и глюкуронирования. Основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противопротозойное и противомикробное действие.

**Выведение:** период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) при нормальной функции печени - 8 ч (от 6 до 12 часов), при алкогольном поражении печени - 18 ч (от 10 до 29 часов), у новорожденных, родившихся при сроке беременности 28 - 30 недель - примерно 75 ч, 32 - 35 недель - 35 ч, 36 - 40 недель - 25 ч. Выводится почками 60 - 80% (20% в неизменном виде), через кишечник - 6 - 15%. Почечный клиренс составляет 10,2 мл/мин. У пациентов с нарушениями функции почек после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови. Поэтому у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью частоту приема метронидазола следует уменьшать.

Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе ( $T_{1/2}$  сокращается до 2,6 часов). При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах. У пациентов с нарушенной функцией печени метаболизм метронидазола снижается, что приводит к увеличению периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) плазмы. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью клиренс может быть снижен до примерно 65%, что приводит к накоплению метронидазола в организме.

## Показания

Метронидазол для инфузий рекомендуется для лечения инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- профилактика и лечение анаэробных инфекций при хирургических вмешательствах, главным образом на органах брюшной полости и мочевыводящих путях;
- комбинированная терапия тяжелых смешанных аэробно-анаэробных инфекций; тяжелая форма кишечного и печеночного амебиоза;
- сепсис;
- перитонит;
- остеомиелит;
- гинекологические инфекции;
- абсцессы малого таза и головного мозга;
- абсцедирующая пневмония;
- газовая гангрена;
- инфекции кожных и мягких тканей, костей и суставов.

APPROVED BY SOURCE JSC

EXPERT/ 27.04.2018 FS

APPLICANT/DATA - *Sevif* 01.06.18

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к метронидазолу или к другим нитроимидазольным производным или к любому из вспомогательных веществ;
- органические поражения ЦНС;
- болезни крови;
- лейкопения (в т.ч. в анамнезе);
- печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз);
- первый триместр беременности.

APPROVED BY SCDNTE JSC

EXPERT/27.01.2018 *FS*

APPLICANT/DATA *01.06.18*

## **Особые указания и меры предосторожности при использовании**

Метронидазол для внутривенных вливаний не рекомендуется смешивать в одном шприце или флаконе с другими лекарствами.

В комбинации с амоксициллином не рекомендуется применять у пациентов до 18 лет.

### Почки

С осторожностью назначают при заболеваниях почек. Метронидазол выводится с помощью гемодиализа и его следует вводить после завершения процедуры гемодиализа.

### Печень

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с острой печеночной недостаточностью. Метронидазол в основном метаболизируется в печени путем окисления. Нарушение клиренса метронидазола может возникать при острой печеночной недостаточности. Следует тщательно оценить соотношение риск / польза при применении метронидазола для лечения трихомониаза у больных с острой печеночной недостаточностью. Следует контролировать концентрацию метронидазола в плазме крови.

Поступали сообщения о случаях тяжелой гепатотоксичности / острой печеночной недостаточности, в том числе со смертельным исходом после начала лечения пациентов с синдромом Коккейна лекарственными препаратами, содержащими метронидазол для системного применения. Лечение метронидазолом пациентов с синдромом Коккейна следует использовать после тщательной оценки риска и только при отсутствии альтернативного лечения. Тестирование функции печени должно проводиться непосредственно перед началом, в процессе и после окончания лечения до тех пор, пока показатели функции печени не будут в пределах нормы. Если во время лечения показатели функции печени значительно повышаются, следует немедленно прекратить лечение метронидазолом.

### Алкоголь

Во время приема препарата и в течение 48 часов после приема, нельзя употреблять алкоголь, так как метронидазол способен вызывать отвращение к спиртным напиткам.

Длительный прием препарата желательно проводить под контролем показателей периферической крови.

### Нервная система

Появление атаксии, головокружения и любое другое ухудшение неврологического статуса больных требует прекращения лечения. Риск обострения неврологического статуса следует учитывать у пациентов с тяжелыми центральными и периферическими неврологическими заболеваниями, постоянной или прогрессирующей парестезией и эпилепсией. Необходимо проявлять осторожность у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы, за исключением абсцесса мозга.

### Содержание натрия хлорида

С осторожностью назначают пациентам, которым требуется ограничение потребления натрия.

Следует учитывать содержание натрия хлорида в растворе метронидазола при лечении больных, у которых потребление натрия ограничено.

### Интенсивная или длительная терапия метронидазолом

Продолжительность терапии с использованием метронидазола и других производных имидазола обычно составляет менее 10 дней. Этот период может быть превышен только после тщательной оценки риска. Только в редких случаях можно повторно проводить лечение.

Интенсивную или длительную терапию метронидазолом следует проводить только под тщательным наблюдением за клиническими и биологическими показателями. Если требуется длительная терапия, врач должен помнить о возможности возникновения периферической нейропатии или лейкопении, которые обычно обратимы.

В случае длительного лечения следует контролировать появление нежелательных эффектов, таких как парестезия, атаксия, головокружение и судорожные кризы.

### Мониторинг

Рекомендуется проводить регулярный клинический и лабораторный мониторинг (включая лейкоцитарную формулу) при высоких дозах или длительном лечении, при дискразии крови, в случае тяжелой инфекции и острой печеночной недостаточности.

### Меры предосторожности при использовании

Перед введением препарата проверить целостность контейнера. В случае протечки раствор непригоден к употреблению.

Перед использованием проверить визуально: бесцветный или желтовато-зеленоватый раствор должен быть прозрачным, без видимых частиц.

**Упаковочный контейнер предназначен только для однократного использования. Следует утилизировать каждую неиспользованную дозу. Нельзя повторно использовать оставшийся в контейнере раствор. Следует утилизировать ёмкости после однократного применения.**

***Беременность и период кормления грудью***

Метронидазол в первый триместр беременности противопоказан, во второй и третий триместры беременности только по жизненным показаниям.

Кормящим матерям только по показаниям, с одновременным прекращением грудного вскармливания.

***Дозировка и способ применения***

Вводится в виде внутривенной инфузии, скорость внутривенного непрерывного (струйного) или капельного введения - 5мл в минуту длительностью от 20 до 60 мин.

Введение метронидазола внутривенно показано при тяжелом течении инфекций, а также при отсутствии возможности приема препарата внутрь.

***Профилактика послеоперационных инфекций, вызванных анаэробными бактериями.***

Продолжительность профилактики должна быть короткой, в основном в послеоперационный период (24 часа, но не более 48 часов).

***Взрослые***

Доза для взрослых составляет 1000 - 1500 мг, за 30 - 60 минут до операции или 500мг непосредственно перед, во время или после операции. Интервал между введениями 8 часов.

Длительность курса лечения определяется индивидуально.

***Дети***

Детям в возрасте < 12 лет: 20 - 30 мг/кг массы тела однократно за 1 - 2 часа до операции.

Новорожденным со сроком гестации < 40 недель: 10 мг/кг массы тела однократно до операции.

***Анаэробные инфекции***

Введение метронидазола внутривенно должно быть использовано при отсутствии возможности приема препарата внутрь.

***Взрослые:*** Доза для взрослых составляет 1000 - 1500 мг однократно или 500мг каждые 8 часов.

***Дети***

Детям в возрасте > 8 недель до 12 лет: обычная суточная доза составляет 20-30 мг/кг массы тела однократно или вводят 7,5 мг/кг массы тела в 3 приема со скоростью 5 мл в минуту каждые 8 часов.

Суточная доза может быть увеличена до 40 мг/кг массы тела, в зависимости от тяжести инфекции.

Продолжительность лечения 7 дней.

Детям в возрасте < 8 недель: 15 мг/кг массы тела однократно или вводят 7,5 мг/кг массы тела каждые 12 часов.

У новорожденных со сроком гестации < 40 недель накопление метронидазола может происходить в течение первой недели жизни, поэтому необходимо контролировать концентрации метронидазола в плазме крови после нескольких дней терапии.

Продолжительность лечения от 7 до 10 дней, но в зависимости от клинических и бактериологических показателей врач может продлить лечение.

EXPERT/27.04.2018 PJ

Бактериальный вагиноз

APPLICANT/DATA  
01.06.18

Подростки: 400 мг два раза в день в течение 5 - 7 дней или 2000 мг однократно.

Урогенитальный трихомониаз

Взрослые и подростки: 2000 мг однократно или 200 мг 3 раза в день в течение 7 дней или 400 мг два раза в день в течение 5 - 7 дней.

Дети в возрасте < 10 лет: 40 мг/кг массы тела перорально однократно или 15 - 30 мг/кг массы тела в течение суток вводят в 2 - 3 приема в течение 7 дней. Доза не должна превышать 2000 мг.

Лямблиоз

Дети в возрасте > 10 лет: 2000 мг однократно в течение 3-х дней, или 400 мг 3 раза в день в течение 5 дней, или 500 мг 2 раза в день в течение 7 - 10 дней.

Дети в возрасте от 7 до 10 лет: 1000 мг 1 раз в день в течение 3-х дней.

Дети в возрасте от 3 до 7 лет: от 600 до 800 мг 1 раз в день в течение 3-х дней.

Дети в возрасте от 1 до 3 лет: 500 мг 1 раз в день в течение 3-х дней.

В качестве альтернативы доза, выраженная в мг на кг массы тела: 15 - 40 мг/кг массы тела ежедневно в 2 - 3 приема.

Амебиаз

Дети в возрасте > 10 лет: от 400 до 800 мг 3 раза в день в течение 5 - 10 дней.

Дети в возрасте от 7 до 10 лет: от 200 до 400 мг 3 раза в день в течение 5 - 10 дней.

Дети в возрасте от 3 до 7 лет: от 100 до 200 мг 4 раза в день в течение 5 - 10 дней.

Дети в возрасте от 1 до 3 лет: от 100 до 200 мг 3 раза в день в течение 5 - 10 дней.

В качестве альтернативы вводят 15 - 40 мг/кг массы тела в 2 - 3 приема.

В качестве альтернативы доза, выраженная в мг на кг массы тела: 35 - 50 мг/кг массы тела ежедневно в 3 приема в течение 5 - 10 дней, но не более 2400 мг в день.

Лечение Helicobacter Pylori

Дети: в качестве комбинированной терапии 20 мг/кг массы тела в день. Доза не должна превышать 500 мг 2 раза в день в течение 7 - 14 дней.

**Применение у отдельных групп пациентов**

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста

Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых людей, особенно при назначении высоких доз.

Режим дозирования при нарушениях функции почек

У больных с нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется. Метронидазол следует повторно вводить сразу после процедуры гемодиализа.

## Режим дозирования при нарушениях функции печени

Необходимо снижение дозировки и контроль плазмы крови у больных с острой печеночной недостаточностью.

## Совместимость с другими растворами

Метронидазол для инфузии совместим со следующими препаратами:

- Раствор натрия хлорида 0,9%
- Раствор глюкозы 5% - натрия хлорида 0,9%
- Раствор калия хлорида (20 и 40 ммоль/л)

Раствор для инфузий Метронидазол 0.5% светочувствителен, поэтому пакет следует вынимать из светонепроницаемой фольги только перед использованием.

**Раствор, полученный после смешивания препарата с совместимыми инфузионными растворами, следует использовать непосредственно после его приготовления из-за чувствительности препарата к воздействию света и с целью сохранения стерильности раствора! Если совместимость с другим инфузионным раствором не подтверждена, инфузионный раствор следует вводить отдельно.**

## Побочное действие

**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** лейкопения, агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения.

**Нарушения со стороны иммунной системы:** анафилактический шок, ангионевротический отек.

**Нарушения психики:** психотические расстройства, включая спутанность сознания, галлюцинации; депрессия, бессонница, раздражительность, повышенная возбудимость.

**Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль, головокружение, периферическая сенсорная нейропатия, судороги, сообщалось о развитии энцефалопатии и подострого мозжечкового синдрома (нарушение координации и синергизма движений, атаксия, дизартрия, нарушение походки, нистагм, тремор), которые являются обратимыми после отмены метронидазола, асептический менингит.

**Нарушения со стороны органа зрения:** переходящие нарушения зрения, такие как диплопия, миопия, расплывчатость контуров предметов, снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, нейропатия / неврит зрительного нерва.

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея, запор, кишечная колика, снижение аппетита, анорексия, нарушение вкуса, «металлический» привкус во рту, сухость слизистой оболочки полости рта, глоссит, стоматит, панкреатит (обратимые случаи), изменение цвета языка / «обложенный язык» (из-за разрастания микрофлоры).

APPROVED BY SOURCE JSC

EXPERT/28.04.2018

APPLICANT/DATA

*Handwritten signature and date: 01.06.18*



*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* повышение активности «печеночных» ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы), развитие холестатического или смешанного гепатита и гепатоцеллюлярного поражения печени, иногда сопровождавшегося желтухой. У пациентов, получавших лечение метронидазолом в комбинации с другими антибактериальными средствами, наблюдались случаи развития печеночной недостаточности, потребовавшей проведения трансплантации печени.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь, зуд, крапивница, гиперемия кожи, пустулезная кожная сыпь, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* артралгия, миалгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* окрашивание мочи в коричневато-красноватый цвет, обусловленный наличием в моче водорастворимого метаболита метронидазола, дизурия, цистит, полиурия, недержание мочи, кандидоз.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* заложенность носа, лихорадка, слабость, тромбофлебит (боль, гиперемия или отечность в месте введения), ототоксичность, гнойничковые высыпания, гинекомастия.

*Лабораторные и инструментальные данные:* уплощение зубца Т на электрокардиограмме.

### **Передозировка**

В случае передозировки у взрослых клинические симптомы, как правило, ограничиваются тошнотой, рвотой, атаксией и небольшой дезориентацией. При передозировке необходимо прекратить вливание препарата. Лечение симптоматическое.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

При применении метронидазола для инфузий взаимодействие с другими лекарственными средствами незначительно, однако следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с некоторыми лекарственными препаратами.

*5 Фторурацил.* Метронидазол уменьшает клиренс фторурацила, что может вызвать увеличение токсичности последнего.

*Варфарин и другие непрямые антикоагулянты.* Метронидазол усиливает действие непрямых антикоагулянтов, что ведет к увеличению времени образования протромбина. Следует чаще контролировать протромбиновое время. Дозу непрямых антикоагулянтов следует корректировать во время лечения и через 8 дней после отмены метронидазола.

*Дисульфирам (Эспераль).* Одновременное применение может привести к развитию различных неврологических симптомов, поэтому не следует назначать Метронидазол больным, которые принимали дисульфирам в течение последних двух недель.

Антимикробное действие метронидазола усиливается в комбинации с сульфаниламидами и антибиотиками.

Одновременное назначение препаратов, стимулирующих ферменты микросомального окисления в печени (*фенобарбитал, фенитоин*) может ускорять элиминацию метронидазола, в результате чего понижается его концентрация в плазме.

*Циметидин* ингибирует метаболизм метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных явлений.

*Литий*. У пациентов, длительно получающих лечение препаратами лития в высоких дозах, при приеме метронидазола возможно повышение концентрации лития в плазме крови и развитие симптомов интоксикации. Необходимо контролировать концентрации лития, креатинина и электролитов в плазме крови у пациентов, получающих лечение препаратами лития одновременно с метронидазолом.

*Холестирамин* может замедлять или уменьшать абсорбцию метронидазола.

При комбинированном приеме метронидазола и *циклоспорина* может наблюдаться повышение концентрации циклоспорина в плазме крови.

*Бусульфан*. При комбинированном приеме метронидазола и бусульфана может наблюдаться повышение концентрации бусульфана в плазме крови, что может вызвать увеличение токсичности последнего.

*Лабораторные тесты*.

Метронидазол может спровоцировать иммобилизацию трепонем и может стать причиной ложноположительного теста Нельсона.

***Влияние на способность управлять движущимися механизмами и машинами***

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможны головокружение, нарушение сознания, галлюцинации, судороги, нарушение координации движений, атаксия).

***Несовместимость***

Метронидазол для внутривенного введения не рекомендуется смешивать в одном шприце или флаконе с другими лекарственными средствами.

Не рекомендуется сочетать с недеполяризующими миорелаксантами (векурония бромид).

***Срок годности***

2 года. Не использовать позднее срока годности, указанного на упаковке.

**Специальные меры предосторожности при хранении**

Хранить в защищённом от света месте.

Хранить в защищённом от детей месте.

**Условия хранения**

Препарат следует хранить в защищённом от света месте при температуре не выше 30°C.

**Упаковка**

*Первичная:* Пластиковые контейнеры из ПВХ / ПП.

*Вторичная:* Светонепроницаемая упаковка (Paper/ALU/PE).

**Форма выпуска**

- Пластиковые контейнеры из ПВХ / ПП содержащие 100 мл раствора для инфузии.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Владелец Регистрационного Удостоверения/ Производитель**

Название: АОЗТ "ФармаТек"

Адрес: 0064, г. Ереван, ул. Раффи 111

Страна производитель: Республика Армения

Телефон: +374 10 743620, +374 10 741410

Факс: +374 10 734643

**Дата пересмотра**

20.07.2017