

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**МЕТРОНИДАЗОЛ**

**Регистрационный номер:** ЛП-002746

**Торговое наименование:** Метронидазол

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** метронидазол

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий

**Состав:**

Действующее вещество: Метронидазол - 5 мг.

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидрофосфата додекагидрат (натрий фосфорнокислый двузамещенный 12-водный), натрия дигидрофосфат (натрия фосфат однозамещенный), 1М раствор хлористоводородной кислоты, вода для инъекций.

Теоретическая осмолярность - 286,3 мОсм/л.

**Описание:** Прозрачная, бесцветная или светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное и противопротозойное средство

**Код АТХ J01XD01**

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика.** Метронидазол является производным 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 микроорганизмов.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, а также грамотрицательных анаэробов *Bacteroides spp.* (в т.ч. *B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium spp.* и некоторых грамположительных анаэробов (чувствительные штаммы *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus spp.*). Минимальная подавляющая концентрация (МПК) для этих штаммов составляет 0,125-6,25 мкг/мл. В сочетании с амоксициллином проявляет активность в отношении *Helicobacter pylori* (амоксициллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу).

К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергидно с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов.

Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает дисульфирамоподобные реакции.

**Фармакокинетика.**

**Распределение:** обладает высокой проникающей способностью, достигая бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, спинномозговую жидкость, мозг, желчь, слюну, амниотическую жидкость, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко, проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и плацентарный барьер. Объем распределения: взрослые примерно 0,55 л/кг, новорожденные 0,54-0,81 л/кг. Максимальная концентрация в плазме крови (С<sub>max</sub>) составляет от 6 до 40 мкг/мл в зависимости от дозы. Связь с белками плазмы - 10-20 %. При внутривенном (в/в) введении 500 мг в течение 20 мин С<sub>max</sub> в сыворотке крови через 1 ч - 35,2 мкг/мл. Концентрация метронидазола в сыворотке крови через 4 ч - 33,9 мкг/мл, через 8 ч - 25,7 мкг/мл; минимальная концентрация при последующем введении - 18 мкг/мл.

Время достижения максимальной концентрации (ТС<sub>max</sub>) - 30-60 мин, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 6-8 ч. При нормальном желчеобразовании концентрация метронидазола в желчи после в/в введения может значительно превышать концентрацию в

плазме.

**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<sub>1/2</sub>) при нормальной функции печени - 8 ч (от 6 до 12 ч), при алкогольном поражении печени - 18 ч (от 10 до 29 ч), 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 %. При выраженных нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) у пациентов после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови, в связи с чем дозу препарата следует уменьшить вдвое. Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе (T<sub>1/2</sub> сокращается до 2,6 ч). При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах.

### **Показания к применению**

- Инфекции, вызываемые *Bacteroides spp.* (в том числе *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*): инфекции костей и суставов, инфекции центральной нервной системы (ЦНС), в том числе менингит, абсцесс мозга, бактериальный эндокардит, пневмония, эмпиема и абсцесс легких, сепсис;
- инфекции, вызываемые видами *Clostridium spp.*, *Peptococcus* и *Peptostreptococcus*: инфекции брюшной полости (перитонит, абсцесс печени), инфекции органов малого таза (эндометрит, эндомиометрит, абсцесс фаллопиевых труб и яичников, инфекции свода влагалища);
- псевдомембранозный колит (связанный с применением антибиотиков);
- гастрит или язва двенадцатиперстной кишки, связанные с *Helicobacter pylori*;
- профилактика послеоперационных осложнений (особенно вмешательства на ободочной кишке, параректальной области, аппендэктомия, гинекологические операции).

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к метронидазолу, к другим нитроимидазолам, к имидазолам и другим компонентам препарата;
- органические поражения центральной нервной системы (в том числе эпилепсия);
- печеночная недостаточность (в случае применения больших доз);
- лейкопения (в том числе в анамнезе);
- беременность;
- период грудного вскармливания.

### **С осторожностью**

Печеночная энцефалопатия, почечная недостаточность, острые и хронические заболевания периферической и центральной нервной системы (риск утяжеления неврологической симптоматики).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Поскольку метронидазол проходит через плацентарный барьер и его действие на органогенез плода человека неизвестно, применение метронидазола во время беременности противопоказано. Поскольку метронидазол проникает в грудное молоко, достигая в нем концентраций, близких к концентрациям в плазме крови матери, рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время лечения и в течение 12-24 часа после прекращения лечения препаратом.

### **Способ применения и дозы**

Внутривенно, капельно. Скорость введения 5 мл/мин.

В случае смешанной аэробно-анаэробной инфекции, для воздействия на аэробную микрофлору следует дополнительно назначить соответствующие парентеральные антибактериальные препараты, однако не следует смешивать их при введении с препаратом Метронидазол.

Внутривенное введение метронидазола показано при тяжелом течении инфекций, а также при отсутствии возможности приема препарата внутрь. По показаниям осуществляют переход на прием метронидазола внутрь в соответствующей лекарственной форме.

### **Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами.**

Для взрослых и детей старше 12 лет.

Следующие схемы лечения:

- 1) В начальной дозе 500-1000 мг, затем по 500 мг каждые 8 ч.
- 2) В начальной дозе 15 мг/кг массы тела, поддерживающая доза 7,5 мг/кг массы тела каждые 6 часов в течение 3 дней, затем в той же дозе через каждые 12 часов.
- 3) 500 мг каждые 8 часов.

Курс лечения 7 дней. При необходимости внутривенное введение продолжают в течение более длительного времени.

Максимальная суточная доза – 4 г.

Детям в возрасте до 12 лет: 7,5 мг/кг массы тела каждые 8 часов в течение 3 дней, затем в той же дозе каждые 12 часов. Курс лечения 7 дней.

Новорожденным с гестационным возрастом менее 40 недель необходимо проводить контроль концентрации метронидазола в плазме крови.

***Для профилактики послеоперационных анаэробных осложнений.***

Взрослым и детям старше 12 лет: 15 мг/кг массы тела в день в виде разовой дозы, инфузия должна быть завершена за 1 час до операции; в случае необходимости, через 6-8 и даже 12-16 часов после операции можно ввести 7,5 мг/кг массы тела. Через 1-2 дня переходят на поддерживающую терапию внутрь.

Детям в возрасте до 12 лет: схема введения препарата одинакова с вышеуказанной, но разовая доза – 7,5 мг/кг массы тела.

***Псевдомембранозный колит, связанный с применением антибиотиков.***

Взрослым: 500 мг 3-4 раза в сутки.

***Гастрит или язва двенадцатиперстной кишки, связанные с *Helicobacter pylori*.***

Взрослым: по 500 мг 3 раза в сутки в составе комбинированной терапии.

*Применение при нарушении функции почек:* нарушение функции почек не оказывает существенного влияния на фармакокинетические показатели метронидазола, поэтому дозу препарата можно не менять. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, не находящихся на гемодиализе, при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин суточную дозу препарата следует уменьшить в 2 раза.

*Гемодиализ.* Метронидазол и его метаболиты хорошо выводятся при гемодиализе. Так как во время гемодиализа период полувыведения резко уменьшается (приблизительно до 3-х часов), в некоторых случаях, может возникнуть необходимость дополнительного введения препарата.

*При тяжелых заболеваниях печени:* метронидазол метаболизируется медленнее. Вследствие этого метронидазол и его метаболиты могут накапливаться в плазме крови. В этих случаях, дозу и интервалы между введением препарата устанавливают в зависимости от степени тяжести поражения печени.

*Пожилые пациенты:* у пожилых пациентов фармакокинетика метронидазола может изменяться, поэтому может возникнуть необходимость контроля концентрации метронидазола в плазме крови.

***Побочное действие***

Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицированы следующим образом: очень часто ( $\geq 10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна.

***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:***

*Нечасто:* лейкопения, нейтропения.

*Очень редко:* агранулоцитоз, тромбоцитопения.

***Нарушения со стороны иммунной системы:***

*Нечасто:* ангионевротический отек.

*Очень редко:* анафилактический шок.

***Нарушения психики:***

*Нечасто:* психотические расстройства, включая спутанность сознания, галлюцинации; депрессия.

*Частота неизвестна:* бессонница, раздражительность, повышенная возбудимость.

***Нарушения со стороны нервной системы:***

*Очень часто:* головная боль.

*Нечасто:* периферическая сенсорная нейропатия, судороги, головокружение.

*Редко:* асептический менингит.

*Очень редко:* сообщалось о развитии энцефалопатии и подострого мозжечкового синдрома (нарушение координации и синергизма движений, атаксия, дизартрия, нарушения походки, нистагм, тремор), которые являются обратимыми после отмены метронидазола.

*Нарушения со стороны органа зрения:*

*Редко:* диплопия, миопия.

*Очень редко:* преходящие нарушения зрения, такие как расплывчатость контуров предметов, снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия; нейропатия/неврит зрительного нерва.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*

*Частота неизвестна:* нарушения слуха/потеря слуха (включая нейросенсорную глухоту), шум в ушах.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

*Очень часто:* тошнота.

*Часто:* боли в эпигастрии, диарея, стоматит, глоссит, сухость слизистой оболочки полости рта.

*Нечасто:* снижение аппетита, анорексия, рвота, «металлический» привкус во рту, изменение цвета языка/«обложенный язык» (из-за разрастания грибковой микрофлоры).

*Редко:* запор.

*Очень редко:* панкреатит (обратимые случаи).

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

*Очень редко:* 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:*

*Нечасто:* сыпь, зуд, крапивница, гиперемия кожи.

*Редко:* пустулезная кожная сыпь.

*Очень редко:* синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

*Нечасто:* дизурия, полиурия, цистит, недержание мочи, кандидоз.

*Редко:* окрашивание мочи в коричневато-красноватый цвет, обусловленной наличием в моче водорастворимого метаболита метронидазола.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

*Нечасто:* лихорадка, слабость, заложенность носа, артралгии.

*Очень редко:* тромбоз (боль, гиперемия или отечность в месте введения).

*Лабораторные и инструментальные данные:*

*Нечасто:* уплощение зубца Т на электрокардиограмме.

### **Передозировка**

*Симптомы:* тошнота, рвота, атаксия.

*Лечение:* симптоматическое. Специфический антидот отсутствует. Метронидазол и его метаболиты хорошо выводятся при гемодиализе.

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

*С дисульфирамом.*

Сообщалось о развитии психотических реакций у пациентов, получавших одновременно метронидазол и дисульфирам (интервал между применением этих двух лекарственных препаратов должен быть не менее 2 недель).

*С этанолом.*

Возможно возникновение дисульфирамоподобных реакций (гиперемия кожных покровов, приливы крови к кожным покровам, рвота, тахикардия).

*С непрямыми антикоагулянтами (варфарин).*

Усиление антикоагулянтного эффекта и повышение риска развития кровотечения, связанного со снижением печеночного метаболизма непрямыми антикоагулянтами, что может приводить к удлинению протромбинового времени. В случае одновременного применения

метронидазола и непрямых антикоагулянтов требуется более частый контроль протромбинового времени и при необходимости коррекция доз антикоагулянтов.

*С препаратами лития.*

При одновременном применении метронидазола с препаратами лития может повышаться концентрация последнего в плазме крови. При одновременном применении следует контролировать концентрации лития, креатинина и электролитов в плазме крови.

*С циклоспорином.*

При одновременном применении метронидазола с циклоспорином может повышаться концентрация циклоспорина в плазме крови. В случае необходимости одновременного применения метронидазола и циклоспорина следует контролировать концентрации циклоспорина и креатинина в плазме крови.

*С циметидином.*

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

*С лекарственными препаратами, индуцирующими изоферменты микросомального окисления в печени (фенобарбитал, фенитоин).*

Одновременное применение метронидазола с лекарственными препаратами, индуцирующими изоферменты микросомального окисления в печени (фенобарбитал, фенитоин), может ускорять выведение метронидазола, в результате чего снижается концентрация в плазме крови.

*С фторурацилом*

Метронидазол уменьшает клиренс фторурацила, приводя к увеличению его токсичности.

*С бусульфаном.*

Метронидазол повышает концентрацию бусульфана в плазме крови, что может приводить к развитию тяжелого токсического действия бусульфана.

*С недеполяризующими миорелаксантами (векурония бромид).*

Не рекомендуется применять с недеполяризующими миорелаксантами (векурония бромид).

*Сульфаниламиды* усиливают противомикробное действие метронидазола.

Одновременное введение препарата с другими растворами, содержащими соли натрия, может привести к задержке натрия в организме.

При лабораторных исследованиях во время применения препарата возможны затруднения при определении активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактадегидрогеназы, концентрации триглицеридов.

### **Особые указания**

Поскольку одновременное применение препарата с этанолом может оказывать эффект, аналогичный эффекту дисульфирама (гиперемия кожных покровов, приливы крови к кожным покровам, рвота, тахикардия), следует предупредить пациентов о том, что во время лечения и в течение хотя бы одного дня после окончания применения препарата не следует употреблять алкогольные напитки или лекарственные препараты, содержащие этанол.

Следует тщательно взвешивать показания для длительного применения препарата (более 10 дней) и при отсутствии строгих показаний избегать его длительного применения. Если при наличии строгих показаний (тщательно взвесив соотношение между ожидаемым эффектом и потенциальным риском возникновения осложнений), препарат применяется более длительно, чем это обычно рекомендуется, то лечение следует проводить под контролем гематологических показателей (особенно лейкоцитов) и побочных реакций, таких как периферическая или центральная нейропатия, проявляющихся парестезиями, атаксией, головокружением, судорогами, при появлении которых лечение должно быть прекращено. При лейкопении возможность продолжения лечения зависит от риска развития инфекционного процесса.

Сообщалось о развитии тяжелой гепатотоксичности/острой печеночной недостаточности (включая случаи с летальным исходом) у пациентов с синдромом Коккейна. Следует с осторожностью и только в случае отсутствия альтернативного лечения применять метронидазол у данной категории пациентов.

Исследования функции печени следует проводить в начале лечения, во время лечения и в течение 2 недель после окончания лечения.

Пациентами с синдромом Коккейна следует рекомендовать немедленно сообщать врачу о развитии любых симптомов потенциального поражения печени (таких как впервые выявленная сохраняющаяся боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, лихорадка, недомогание, желтуха, потемнение мочи или кожный зуд).

Необходимо принимать во внимание, что метронидазол может иммобилизовать трепонемы, что приводит к ложноположительному тесту Нельсона.

При применении препарата может наблюдаться обострение кандидоза.

В случае снижения функции печени метаболизм метронидазола замедляется, поэтому действующее вещество и его метаболиты могут накапливаться в плазме крови. В этих случаях требуется уменьшение дозы препарата. Таким пациентам следует с осторожностью назначать метронидазол. Нарушение функции почек не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры метронидазола, поэтому дозу препарата можно не менять. Однако после процедуры гемодиализа может потребоваться дополнительное введение препарата в связи с уменьшением периода его полувыведения. У пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин, не находящихся на гемодиализе, метаболиты метронидазола могут накапливаться в крови. В таком случае рекомендуется проведение гемодиализа, перитонеальный диализ неэффективен. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, получающих препарат Метронидазол одновременно с кортикостероидами или предрасположенных к развитию отеков. Существует возможная связь между внезапным развитием синдрома Стивена-Джонсона/токсическим эпидермальным некролизом и одновременным приемом метронидазола и метронидазола. Поэтому следует избегать одновременного применения метронидазола и метронидазола.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Учитывая риск развития таких побочных реакций, как спутанность сознания, головокружение, галлюцинации, нарушения зрения, рекомендуется во время лечения воздерживаться от управления автомобилем, от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **Форма выпуска**

Раствор для инфузий 5 мг/мл.

По 100 мл в бутылках стеклянных для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов, укупоренных резиновыми пробками и обжатых колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1. Каждую бутылку вместе с инструкцией по применению препарата помещают в пачку из картона.

2. Для стационаров. По 56 бутылок с равным количеством инструкций по применению препарата помещают в групповую упаковку – ящики из картона гофрированного.

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Производитель**

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4.

#### **Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей**

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4, телефон/факс (8412) 57-72-49.

22100-0015-06