

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТРОНІДАЗОЛ

(METRONIDAZOLE)

Склад:

діюча речовина: метронідазол;

1 мл розчину містить 5 мг метронідазолу;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або злегка жовтувата 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 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 (МІК), 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 мікроорганізми

Анаероби:

Bacteroides fragilis, *Clostridium difficile*⁰, *Clostridium perfringens*^{0,а}, *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, які можуть набувати резистентності

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 цього переліку доступних даних не існувало. У первинній літературі наведено ймовірні стандартні референтні посилання і терапевтичні рекомендації щодо чутливості відповідних штамів.

^а 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 нітроімідазолредуктази, які перетворюють нітроімідазоли на аміноімідазоли, внаслідок чого утворення антибактеріально ефективних нітрозорадикалів інгібується. Існує повна перехресна резистентність між метронідазолом та іншими нітроімідазольними похідними (тинідазолом, орнідазолом, німоразолом).

Розповсюдженість набутої чутливості окремих штамів може змінюватися 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 їхню чутливість до метронідазолу, особливо у разі тяжкої інфекції або неефективності лікування.

Фармакокінетика.

Оскільки метронідазол слід вводити 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 концентрацій у плазмі крові. Він також проникає через плаценту і виявляється у материнському молоці в концентраціях, еквівалентних концентраціям у сироватці крові. Зв'язування з протеїнами становить менше 20 %, видимий об'єм розподілу становить 36 літрів.

Біотрансформація

Метронідазол метаболізується у печінці шляхом окиснення бокових ланцюгів та утворення глюкуроніду. Його метаболіти включають продукт кислотного окиснення, гідроксильну похідну і глюкуронід. Основний метаболіт у сироватці крові – 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 періоду напіввиведення з сироватки крові (до 30 годин).

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Метронідазол показаний дорослим і дітям для:

- профілактики післяопераційних інфекцій, викликаних анаеробними бактеріями, зокрема видами *Bacteroides* та анаеробними видами *Streptococci*;

- лікування септицемії, бактеріемії, 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.

- Підвищена чутливість до метронідазолу, інших похідних нітроїмідазолу або будь-якої з допоміжних речовин;
- органічні ураження центральної нервової системи (ЦНС);
- захворювання системи крові;
- печінкова недостатність (якщо необхідно призначати високі дози лікарського засобу).

Не рекомендується застосовувати препарат у комбінації з дисульфірамом або алкоголем.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, що не рекомендуються

Дисульфірам

Однчасне застосування дисульфіраму і метронідазолу може спричинити сплутаність свідомості та психотичні реакції. Метронідазол не слід призначати пацієнтам, які протягом останніх двох тижнів приймали дисульфірам.

Алкоголь

Слід уникати вживання алкогольних напоїв та лікарських засобів, що містять алкоголь. Пацієнтам необхідно радити не приймати алкоголь під час лікування метронідазолом і принаймні 72 години після закінчення лікування через можливість дисульфірамоподібної реакції (ефект антабусу) (припливи, блювання, тахікардія).

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні

Пероральні антикоагулянти (варфарин)

Повідомляли про деяке потенціювання антикоагулянтної дії при застосуванні метронідазолу разом із варфарином та іншими пероральними антикоагулянтами та про підвищення ризику геморагічних ускладнень через сповільнення їх метаболізму в печінці. Необхідно частіше контролювати протромбіновий час (ПЧ) та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Слід здійснювати нагляд за пацієнтами щодо ознак і симптомів кровотечі. Рекомендується коригування дози перорального антикоагулянту під час прийому метронідазолу та протягом 8 днів після його відміни. Не виникає ніякої взаємодії з гепарином.

Спостерігалось багато випадків підвищення активності пероральних антикоагулянтів у

пацієнтів, що одночасно лікувались антибіотиками. Факторами ризику можуть бути інфекційні та запальні захворювання, похилий вік і поганий загальний стан здоров'я. Важко визначити, що впливає на подовження ПЧ: сама інфекційна патологія чи її лікування. Однак застосування деяких антибактеріальних засобів потребує особливої уваги. Це стосується фторхінолонів, макролідів, циклінів, ко-тримаксазолу та деяких цефалоспоринів.

Векуроній

Метронідазол може посилювати ефект векуронію (недеполяризувальний курареподібний нейром'язовий блокатор).

Комбінації, щодо яких є застереження

Фторурацил

Метронідазол знижує кліренс 5-фторурацилу і тому в результаті може призводити до збільшення токсичності 5-фторурацилу.

Літій

У пацієнтів, які одночасно лікувалися літієм та метронідазолом, спостерігалася затримка літію, що супроводжувалась ознаками пошкодження нирок. Перед введенням метронідазолу лікування літієм треба обмежити або відмінити. У пацієнтів, які одночасно лікуються літієм та метронідазолом, необхідно проводити моніторинг концентрацій літію, креатиніну та електролітів у сироватці крові.

Холестирамін

Холестирамін може затримувати чи зменшувати абсорбцію метронідазолу.

Фенітоїн та барбітурати (фенобарбітал)

На тлі застосування лікарських засобів, що стимулюють активність мікосомальних ферментів печінки, таких як фенобарбітал або фенітоїн, метаболізм метронідазолу є набагато швидшим, тому період напіввиведення скорочується приблизно до 3 годин і, отже, знижується ефективність метронідазолу.

Циметидин

Одночасне застосування лікарських засобів, що знижують активність мікосомальних ферментів печінки, таких як циметидин, в окремих випадках може зменшувати виведення метронідазолу і, відповідно, призводити до зростання концентрацій останнього в сироватці крові, що в свою чергу може спричинити збільшення токсичності метронідазолу.

Субстрати CYP 3A4

При комбінованому застосуванні метронідазолу та субстратів CYP 3A4 (наприклад, аміодарону, такролімусу, циклоспорину, карбамазепіну, хінідину) можливе підвищення рівнів відповідних субстратів CYP 3A4 в плазмі крові. Може бути потрібним моніторинг концентрації субстратів CYP 3A4 в плазмі крові.

Аміодарон

При одночасному застосуванні метронідазолу та аміодарону повідомляли про подовження інтервалу QT і розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsade de pointes*). При застосуванні аміодарону в 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.

Такролімус

Одночасне застосування метронідазолу і такролімусу може призводити до зростання концентрації останнього в крові. Ймовірний механізм пригнічення печінкового метаболізму такролімусу відбувається за допомогою CYP 3A4. Слід часто перевіряти рівні такролімусу в крові та функцію нирок і відповідно коригувати дозування, особливо після початку відміни терапії метронідазолом пацієнтам, стабілізованим на режимі прийому такролімусу.

Циклоспорин

Пацієнти, які отримують циклоспорин у комбінації з метронідазолом, мають ризик підвищення рівнів циклоспорину в сироватці крові. Якщо комбіноване застосування необхідне, слід проводити ретельний моніторинг циклоспорину та креатиніну в сироватці крові.

Карбамазепін

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

Бусульфан

Метронідазол здатний підвищувати рівні бусульфану в плазмі крові, що може призводити до тяжкої бусульфанової токсичності, проявом якої можуть стати синдром синусоїдальної обструкції (вено-оклюзійна хвороба печінки) та мукозит шлунково-кишкового тракту.

Контрацептиви

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, унаслідок чого плазмові рівні активних стероїдів знижуються. Ця незвичайна взаємодія може відзначатися у жінок з високим рівнем виділення стероїдних кон'югатів із жовчю. Відомі випадки неефективності пероральних контрацептивів були пов'язані із застосуванням різних антибіотиків, включно з ампіциліном, амоксициліном, тетрацикліном, а також метронідазолом.

Мікофенолат мофетилу

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.

Вплив на параклінічні тести

Слід пам'ятати, що метронідазол здатен іммобілізувати трепонеми, що може спричинити хибнопозитивний результат тесту Нельсона.

Особливості застосування.

Захворювання печінки

Пацієнтам з тяжкими ураженнями печінки метронідазол слід застосовувати з обережністю і лише у разі, якщо очікувана користь переважає потенційний ризик.

Метронідазол зазвичай метаболізується шляхом окиснення в печінці. Значне зменшення кліренсу метронідазолу може відбуватися у пацієнтів із тяжкими ураженнями печінки. Слід ретельно оцінювати співвідношення користь/ризик від застосування метронідазолу для лікування трихомоніазу у таких пацієнтів (щодо корегування дози див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Необхідно уважно стежити за рівнем метронідазолу в плазмі крові.

У пацієнтів із тяжкою печінковою енцефалопатією може підвищуватися концентрація метронідазолу у плазмі крові, внаслідок чого можуть посилюватися симптоми енцефалопатії. Тому Метронідазол необхідно з обережністю вводити пацієнтам з печінковою енцефалопатією. У разі необхідності добову дозу слід зменшити до $\frac{1}{3}$ і вводити 1 раз на добу.

Синдром Коккейна

У пацієнтів із синдромом Коккейна спостерігалися випадки стрімкого розвитку тяжкої гепатотоксичності / гострої печінкової недостатності, в тому числі з летальним наслідком, при прийомі лікарських засобів, що містять метронідазол, призначених для системного застосування. Пацієнтам цієї групи метронідазол слід застосовувати лише у випадку, коли очікувана користь переважає потенційний ризик та за умови відсутності будь-якого альтернативного лікування.

Контроль функції печінки слід проводити безпосередньо перед початком застосування лікарського засобу, протягом його застосування та після завершення лікування до повернення показників функції печінки до норми або до початкових значень. Якщо під час застосування метронідазолу аналізи функції печінки демонструють помітно підвищені показники, то застосування препарату слід припинити.

Пацієнтам із синдромом Коккейна слід рекомендувати у разі появи будь-яких симптомів можливого порушення функції печінки негайно повідомити про це свого лікаря та припинити прийом метронідазолу (див. розділ «Побічні реакції»).

Захворювання нервової системи

Метронідазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з епілепсією, активними або хронічними тяжкими захворюваннями периферичної або центральної нервової системи зі зниженим судомним порогом через ризик неврологічного загострення.

Повідомляли про серйозні неврологічні порушення (судоми, периферична й оптична невротія) у пацієнтів, які отримували метронідазол. У разі появи аномальних неврологічних симптомів, таких як атаксія, запаморочення, сплутаність свідомості, або будь-яких інших симптомів з боку ЦНС слід припинити лікування метронідазолом.

Необхідно враховувати ризик погіршення неврологічного стану у пацієнтів зі стійкою або

прогресуючою парестезією, епілепсією та захворюванням ЦНС у стадії загострення, за винятком абсцесу мозку.

Повідомляли про випадки розвитку енцефалопатії внаслідок токсичного впливу метронідазолу на мозочок з характерними симптомами (атаксія, запаморочення, дизартрія) та відповідними змінами на магнітно-резонансній томографії (МРТ). У більшості випадків енцефалопатія та зміни на МРТ зникали через декілька днів або тижнів після відміни метронідазолу.

На тлі прийому метронідазолу може розвинутися асептичний менінгіт. Симптоми можуть з'явитися протягом декількох годин після введення дози метронідазолу і зазвичай проходять після припинення його застосування (див. розділ «Побічні реакції»).

Тяжкі бульозні шкірні реакції

Повідомляли про випадки тяжких бульозних шкірних реакцій, іноді летальних, таких як синдром Стівенса - Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) або гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), при застосуванні метронідазолу (див. розділ «Побічні реакції»). Здебільшого ССД виникав протягом 7 тижнів після початку лікування метронідазолом. Пацієнтів слід попередити про ознаки і симптоми тяжких бульозних шкірних реакцій та ретельно спостерігати за шкірними проявами. Якщо наявні симптоми ССД, ТЕН або ГГЕП (наприклад, грипоподібні симптоми, прогресуючі висипи на шкірі, часто з пухирями або ураженнями слизової оболонки), лікування слід негайно припинити.

Захворювання, спричинене Clostridium difficile

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 загрожувати життю та потребує негайного відповідного лікування. Не можна приймати препарати, що пригнічують перистальтику.

Порфірія

Пацієнтам з порфірією не рекомендується застосовувати метронідазол.

Порушення гемопоезу

Пацієнтам з порушеним гемопоезом метронідазол слід застосовувати з обережністю і лише у разі, якщо очікувана користь переважає потенційний ризик, оскільки після застосування метронідазолу спостерігались випадки агранулоцитозу, лейкопенії (включно з гранулоцитопенією) та нейтропенії.

Захворювання нирок

При нирковій недостатності період напіввиведення метронідазолу залишається незмінним, тому зменшувати дозу метронідазолу немає необхідності. Такі пацієнти, однак, утримують метаболіти метронідазолу. Клінічне значення цього на даний час невідоме.

У пацієнтів, які проходять гемодіаліз, метронідазол та метаболіти ефективно виводяться

протягом восьмигодинного періоду діалізу. Тому метронідазол після гемодіалізу необхідно негайно вводити повторно.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю, які проходять інтермітуючий перитонеальний діаліз (ІПД) або постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД), корекцію дози Метронідазолу проводити не потрібно.

Пацієнти з нирковою недостатністю включно з пацієнтами, які проходять перитонеальний діаліз, повинні перебувати під наглядом щодо ознак токсичності через потенційне накопичення токсичних метаболітів метронідазолу.

Чутливість мікроорганізмів

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

Існує ймовірність, що після знищення *Trichomonas vaginalis* може зберігатися гонококова інфекція.

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

У разі тяжких реакцій гіперчутливості (включно з анафілактичним шоком) лікування Метронідазолом необхідно негайно припинити і розпочати загальну невідкладну терапію.

Алкоголь

Пацієнтам слід радити утримуватися від вживання алкогольних напоїв або спиртвмісних продуктів до, під час і принаймні 72 години після застосування метронідазолу через можливість дисульфірамоподібної реакції (спазми в животі, нудота, блювання, головний біль, припливи і тахікардія) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інтенсивне або тривале лікування метронідазолом

Тривалість лікування метронідазолом для внутрішньовенного застосування або іншими похідними нітроїмідазолу не повинна перевищувати 10 днів. Через ризик мутагенності у людини необхідно ретельно зважувати доцільність застосування Метронідазолу протягом більш тривалого, ніж зазвичай, терміну. Лише в особливих випадках у разі нагальної потреби після оцінки співвідношення користь/ризик період лікування можна продовжити під наглядом лікаря та у супроводі відповідного клінічного і лабораторного моніторингу. Повторну терапію слід максимально обмежити до окремих випадків. Потрібно чітко дотримуватись цих обмежень, оскільки не можна виключати можливої мутагенної активності метронідазолу (наприклад, пошкодження статевих клітин людини), а також через підвищення частоти розвитку певних пухлин, що було зафіксовано у дослідженнях на тваринах.

У разі необхідності тривалого лікування лікар повинен звернути особливу увагу на розвиток таких небажаних реакцій, як периферична або центральна невропатія (симптомами якої є парестезія, атаксія, запаморочення, судомні напади) або лейкопенія. Периферична невропатія та лейкопенія зазвичай оборотні. Якщо розвивається лейкопенія, лікування можна продовжити, лише якщо очікувана користь значно переважає потенційний ризик.

Застосування високих доз метронідазолу пов'язують із розвитком транзиторних епілептичних нападів.

Моніторинг

У зв'язку з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій рекомендується проводити регулярний клінічний і лабораторний моніторинг (включно із загальним аналізом крові, особливо щодо кількості лейкоцитів) у таких випадках: застосування високих доз або тривале лікування метронідазолом, порушення гемопоєзу в анамнезі, тяжке інфекційне захворювання і тяжкі ураження печінки. Якщо введення Метронідазолу продовжується більше 10 днів, моніторинг є обов'язковим.

Пацієнти літнього віку

Метронідазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку.

Вплив на результати лабораторних досліджень

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, включно з нульовими значеннями.

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

Інші особливості

Пацієнтів необхідно попередити, що метронідазол може спричинити потемніння сечі (через метаболіт метронідазолу).

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить 12 ммоль (або 276,61 мг) натрію на 100 мл розчину, що слід враховувати при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Сумісність

Лікарський засіб Метронідазол можна розводити у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Метронідазол проникає через плацентарний бар'єр.

Безпека застосування метронідазолу в період вагітності вивчена недостатньо. Зокрема, повідомлення про його застосування суперечливі. Деякі дослідження виявили підвищення частоти вад розвитку. У дослідженнях на тваринах не виявлено тератогенних і фетотоксичних ефектів метронідазолу. Однак необмежене введення нітроїмідазолів матері може бути пов'язане з канцерогенним або мутагенним ризиком для майбутньої або новонародженої

дитини.

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 (наприклад, трихомоніаз), якщо очікувана користь для матері явно переважає можливий ризик для плода, проте в цих випадках не слід використовувати короткі режими з високим дозуванням.

Період годування груддю

Оскільки метронідазол екскретується в 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.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або 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. Вказані побічні реакції здебільшого проявляються на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Метронідазол вводити 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 завершити приблизно за 1 годину до операції. Дозу вводити повторно кожні 8 годин.

Діти

Діти < 12 років: одноразова доза 20-30 мг/кг, введення завершити приблизно за 1 годину до операції.

Новонароджені з гестаційним віком < 40 тижнів: 10 мг/кг маси 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 дренивання органів, при схильності до ендогенної контамінації аеробними патогенами з кишечника, ротоглотки або зі 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 добова доза – 20–30 мг/кг/добу одноразово або по 7,5 мг/кг кожні 8 годин. Добову дозу можна підвищити до 40 мг/кг залежно від тяжкості інфекції. Тривалість лікування становить зазвичай 7 днів.

Діти віком < 8 тижнів: 15 мг/кг/добу одноразово або по 7,5 мг/кг кожні 12 годин.

У новонароджених з гестаційним віком < 40 тижнів протягом першого тижня життя може відбуватися накопичення метронідазолу, тому через кілька днів лікування бажано провести моніторинг концентрацій метронідазолу в сироватці крові.

Бактеріальний вагіноз

Підлітки: 400 мг двічі на добу протягом 5–7 днів або 2000 мг одноразово.

Урогенітальний трихомоніаз

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

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

Лямбліоз

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

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

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

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

Альтернативно призначають 15–40 мг/кг/добу, розділені на 2–3 дози.

Амебіаз

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

Діти віком від 7 до 10 років: від 200 до 400 мг 3 рази на добу протягом 5–10 днів.

Діти віком від 3 до 7 років: від 100 до 200 мг 4 рази на добу протягом 5–10 днів.

Діти віком від 1 до 3 років: від 100 до 200 мг 3 рази на добу протягом 5–10 днів.

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

Ерадикація Helicobacter pylori у педіатричних пацієнтів

Застосовувати у складі комбінованої терапії по 20 мг/кг на добу, не перевищуючи максимальну добову дозу 1000 мг, поділену на 2, протягом 7-14 днів. Перед початком лікування необхідно ознайомитися з офіційними рекомендаціями.

Люди літнього віку

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

Діти.

Застосовувати дітям з перших днів життя.

Передозування.

Відомо про випадки прийому одноразових пероральних доз метронідазолу до 12 г при спробах суїциду та при випадкових передозуваннях. Симптоми обмежувалися блюванням, атаксією та легкою дезорієнтацією. Не існує специфічного антидоту при передозуванні метронідазолу. У разі підозри на передозування слід призначати симптоматичне та підтримувальне лікування.

Побічні реакції.

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

При плануванні довготривалого лікування необхідно оцінити користь порівняно з ризиком розвитку периферичної невропатії.

Побічні реакції класифіковані за системами органів згідно з термінологією MedDRA. 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: $< 1/10000$; частота невідома: неможливо визначити за наявними даними.

Частота, тип і тяжкість побічних реакцій у дітей такі самі, як у дорослих.

Інфекції та інвазії

Рідко: генітальні суперінфекції, спричинені грибами роду *Candida*.

Дуже рідко: псевдомембранозний коліт, що може виникати під час або після терапії та проявляється у формі тяжкої персистоючої діареї.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи

Нечасто: лейкопенія.

Рідко: агранулоцитоз, панцитопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Частота невідома: еозинофілія, апластична анемія.

Порушення з боку імунної системи

Нечасто: реакції гіперчутливості від легкого до помірного ступеня, включаючи шкірні реакції (див. нижче «Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини»), ангіоневротичний набряк і медикаментозну гарячку.

Рідко: анафілактичний шок, реакція Яріша – Геркстеймера.

Дуже рідко: тяжкі системні реакції гіперчутливості: анафілаксія, тяжкі шкірні реакції.

Частота невідома: набряк Квінке, кропив'янка, лихоманка.

Порушення обміну речовин, метаболізму

Частота невідома: зниження апетиту, анорексія.

Психічні розлади

Нечасто: дратівливість.

Рідко: галюцинації.

Дуже рідко: психотичні розлади, включаючи сплутаність свідомості.

Частота невідома: депресивний стан, зниження лібідо.

Неврологічні розлади

Часто: дисгевзія.

Нечасто: головний біль.

Рідко: енцефалопатія (наприклад, сплутаність свідомості, гарячка, головний біль, галюцинації, параліч, чутливість до світла, розлади зору та руху, кривошия) та підгострий мозочковий синдром (наприклад, атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм і тремор), що можуть зникати після припинення прийому лікарського засобу; сонливість або безсоння; запаморочення; судоми; периферична невропатія, що проявляється у вигляді парестезії, болю, відчуття важкості та поколювання у кінцівках; асептичний менінгіт.

Частота невідома: парестезія, гіпестезія, периферична сенсорна невропатія, скороминущі епілептоформні напади під час інтенсивної та/або тривалої терапії метронідазолом. У більшості випадків невропатія зникла після припинення лікування або при зменшенні дози.

Порушення з боку органів зору

Рідко: оптична невропатія; розлади зору, такі як диплопія та міопія, які в більшості випадків скороминущі.

Частота невідома: оптичний неврит.

Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату

Частота невідома: вертиго, порушення слуху / втрата слуху (включно з нейросенсорною), дзвін у вухах.

Серцеві розлади

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

Частота невідома: тахікардія, відчуття серцебиття.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Часто: синусит, фарингіт.

Частота невідома: задишка, ядуха.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: глосит, стоматит, сухість в роті.

Нечасто: відрижка з гірким смаком.

Рідко: блювання, нудота, діарея; біль в епігастральній ділянці; панкреатит, що є оборотним при відміні лікарського засобу.

Частота невідома: розлади смаку, оральний мукозит, обкладеність язика, зміна кольору язика, запор.

З боку гепатобіліарної системи

Рідко: холестатична жовтяниця.

Дуже рідко: підвищення печінкових ферментів (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), лужна фосфатаза), холестатичний або змішаний гепатит і гепатоцелюлярне ушкодження печінки. Відомо про випадки печінкової недостатності, що вимагала пересадки печінки, у пацієнтів, яких лікували метронідазолом у комбінації з іншими антибактеріальними засобами.

Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини

Нечасто: алергічні шкірні реакції.

Рідко: ССД, ТЕН, поліморфна еритема.

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

Частота невідома: гіпергідроз.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Часто: міалгія.

Дуже рідко: біль у суглобах.

Частота невідома: спазми м'язів.

Розлади з боку сечовидільної системи

Рідко: хроматурія.

Дуже рідко: дизурія, цистит, нетримання сечі, потемніння сечі (через метаболіт метронідазолу).

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз

Часто: дисменорея.

Загальні розлади і порушення в місці введення

Нечасто: астенія.

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

Рідко: слабкість, запалення слизових оболонок, пірексія.

Частота невідома: відчуття нездужання, периферичні набряки, біль у грудях, озноб.

Побічні реакції, про які повідомляли при застосуванні метронідазолу

Повідомляли про випадки тяжкої необоротної гепатотоксичності / гострої печінкової недостатності, включаючи випадки з летальними наслідками з дуже швидким перебігом після початку системного застосування метронідазолу, у пацієнтів із синдромом Коккейна (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці. Не заморожувати.

Несумісність.

Лікарський засіб Метронідазол не змішувати з цефамандолу нафатом, цефоксимом натрію, декстрозою 10 % в/о, в комбінації з ін'єкцією натрію лактату, пеніциліном G калієм (торгова назва Pfizerpen).

Упаковка.

По 100 мл у пляшках.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01.