

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТРОНІДАЗОЛ
(METRONIDAZOLE)

Склад:

діюча речовина: метронідазол;

100 мл розчину містить метронідазолу — 0,5 г;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або злегка зеленувато-жовтуватого кольору рідина, теоретична осмолярність — 303 мосмоль/л, рН 4,5–6,0.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Похідні імідазолу. Код АТХ J01X D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метронідазол — це стабільна сполука, що здатна проникати у мікроорганізми. За анаеробних умов метронідазол утворює з мікробною піруват-фередоксин-оксидоредуктазою нітрозорадикали шляхом окиснення фередоксину і флаводоксину. Нітрозорадикали утворюють продукти приєднання з основними парами ДНК, що призводить до розриву ланцюгів ДНК і до загибелі клітин.

Мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) встановлена EUCAST (Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості). Межі, що відділяють чутливі організми (S) від резистентних (R), наступні:

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 оцінки даних щодо резистентності системних антибіотиків, Німеччина, січень 2011 року)

Зазвичай чутливі штами

Анаероби: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*[°], *Clostridium perfringens*^{°^}, *Fusobacterium spp.*[°], *Peptoniphilus spp.*[°], *Peptostreptococcus spp.*[°], *Porphyromonas spp.*[°], *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.*[°].

Інші мікроорганізми: *Entamoeba histolytica*[°], *Gardnerella vaginalis*[°], *Giardia lamblia*[°], *Trichomonas vaginalis*[°].

Штами, для яких набута чутливість може становити проблему

Грамнегативні аероби: *Helicobacter pylori*.

Природно резистентні мікроорганізми

Всі облигатні аероби.

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

Грамнегативні мікроорганізми: *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus spp.*

[°] На час публікації цієї інформації доступних даних не існувало. У первинній літературі наведено імовірні стандартні референтні посилання і терапевтичні рекомендації щодо чутливості відповідних штамів.

[^] Можна застосовувати лише пацієнтам з алергією на пеніцилін.

Механізми резистентності до метронідазолу

Механізми резистентності до метронідазолу дотепер досліджені лише частково.

Резистентність до метронідазолу *Helicobacter 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 в аміноімідазоли, внаслідок чого утворення антибактеріально ефективних нітрозорадикалів інгібується.

Існує повна перехресна резистентність між метронідазолом та іншими нітроімідазольними похідними (тінідазолом, орнідазолом, німоразолом).

Розповсюдженість набутої резистентності окремих штамів може змінюватися залежно від регіону і часу. Тому необхідно використовувати місцеві дані, особливо для ефективного лікування тяжких інфекцій. У випадку сумнівів щодо ефективності метронідазолу, пов'язаних з місцевою резистентністю, слід скористатися порадою експерта. Необхідно встановити мікробіологічний діагноз, включаючи визначення штамів мікроорганізмів та їх чутливість до метронідазолу, особливо у випадку тяжкої інфекції або неефективності лікування.

Фармакокінетика.

Оскільки Метронідазол вводять внутрішньовенно, його біодоступність становить 100 %.

Розподіл

Метронідазол після введення широко метаболізується у тканинах організму. Метронідазол виявлено у більшості тканин і рідин організму, включаючи жовч, кістки, церебральний абсцес, спинномозкову рідину, печінку, слину, сім'яну рідину і виділення з піхви, де досягаються концентрації, близькі до концентрації у плазмі крові. Він також проникає через плаценту і у материнське молоко у 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 і утворення глюкуроніду. Його метаболіти включають продукт кислотного окиснення, гідроксильне похідне і глюкуронід. Основний метаболіт у сироватці крові — гідроксильований метаболіт, а основний метаболіт у сечі — кислотний.

Виведення

Приблизно 80 % речовини виводиться із сечею, з них менше 10 % — у незмінній формі. Невелика кількість виводиться печінкою. Період напіввиведення становить приблизно 8 (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 із сироватки крові (до 30 годин).

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Метронідазол показаний дорослим і дітям у випадках:

- інфекцій центральної нервової системи (включаючи абсцес мозку, менінгіт);
- інфекцій легенів і плеври (включаючи некротизуючу пневмонію, аспіраційну пневмонію, абсцес легенів);
- ендокардиту;
- інфекцій травного тракту і черевної порожнини (включаючи перитоніт, абсцес печінки, інфекції після операцій на товстій або прямій кишці, гнійні ураження абдомінальної або тазової порожнини);
- гінекологічних інфекцій (включаючи ендометрит після гістеректомії або кесаревого розтину,

пологову гарячку, септичний аборт);

– інфекцій ЛОР-органів і ротової порожнини (включаючи ангіну Сімановського-Плаута-Вінсента);

– інфекцій кісток і суглобів (включаючи остеомієліт);

– газової гангрени;

– септицемії з тромбофлебітом.

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

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

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антимікробних препаратів.

Протипоказання.

Гіперчутливість до метронідазолу, інших нітроїмідазольних похідних або до інших компонентів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Аміодарон. При одночасному застосуванні метронідазолу та аміодарону повідомлялося про подовження інтервалу QT і шлуночкову тахікардію. При застосуванні аміодарону у комбінації з метронідазолом може бути доцільним моніторинг інтервалу QT на електрокардіограмі (ЕКГ). Пацієнтам, які лікуються амбулаторно, слід порадити звернутися до лікаря при появі симптомів, що можуть вказувати на шлуночкову тахікардію, таких як запаморочення, прискорене серцебиття або втрата свідомості.

Барбітурати. Фенобарбітал може посилювати печінковий метаболізм метронідазолу, знижуючи період його напіввиведення з плазми крові до 3 годин.

Бусульфан. Одночасне застосування метронідазолу може значно підвищувати плазмову концентрацію бусульфану. Механізм їх взаємодії не описаний. Через потенційний ризик тяжкої токсичності і летального наслідку, пов'язаний зі зростанням плазмових рівнів бусульфану, слід уникати його одночасного застосування з метронідазолом.

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

Циметидин. Одночасне застосування циметидину в окремих випадках може зменшувати виведення метронідазолу і відповідно призводити до зростання концентрацій останнього у сироватці крові.

Контрацептиви. Деякі антибіотики у 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 відзначатися 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.

Похідні кумарину. Одночасне застосування метронідазолу може посилювати антикоагулянтний ефект похідних кумарину і підвищувати ризик кровотечі внаслідок зниження деградації у печінці. Може знадобитися корекція дози антикоагулянтів.

Циклоспорин. При одночасному лікуванні циклоспорином і метронідазолом існує ризик зростання сироваткових концентрацій циклоспорину. Необхідний частий моніторинг рівнів циклоспорину і креатиніну.

Дисульфірам. Одночасне застосування дисульфіраму може спричинити стан сплутаності свідомості або навіть психотичні реакції. Комбінації цих препаратів необхідно уникати.

Фторурацил. Метронідазол пригнічує метаболізм фторурацилу при їх одночасному застосуванні, тобто плазмові концентрації фторурацилу зростають.

Літій. При одночасному застосуванні метронідазолу із солями літію слід дотримуватись обережності, оскільки під час терапії метронідазолом спостерігалися підвищені сироваткові концентрації літію.

Мікофенолят мофетил. 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.

Фенітоїн. Метронідазол інгібує метаболізм фенітоїну при одночасному застосуванні, тобто плазмові концентрації фенітоїну знижуються. З іншого боку, ефективність метронідазолу знижується при одночасному застосуванні з фенітоїном.

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

Алкоголь. 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), метронідазол слід застосовувати лише у випадку, якщо очікувана користь переважає потенційну небезпеку.

Через ризик погіршення стану, метронідазол слід застосовувати пацієнтам з активними або

хронічними тяжкими розладами периферичної або центральної нервової системи лише у випадку, якщо очікувана користь значно переважає потенційну небезпеку.

У пацієнтів, які отримували лікування метронідазолом, відмічалися судомні напади і периферична нейропатія, остання характеризувалась онімінням або парестезією кінцівок. Поява неврологічної патології потребує термінової оцінки співвідношення користь/ризик для продовження терапії.

У випадку тяжких реакцій гіперчутливості (включаючи анафілактичний шок), лікування метронідазолом необхідно негайно припинити і розпочати загальну невідкладну терапію.

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 і потребує негайного відповідного лікування. Не можна приймати препарати, що пригнічують перистальтику.

Тривалість лікування метронідазолом або препаратами, що містять інші нітроїмідазоли, не повинна перевищувати 10 днів. Лише в особливих випадках у разі 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 зафіксоване у дослідженнях на тваринах.

У пацієнтів із синдромом Коккейна спостерігалися випадки стрімкого розвитку тяжкої гепатотоксичності/гострої печінкової недостатності, в тому числі з летальним наслідком, при прийомі препаратів, що містять метронідазол, призначених для системного застосування. Пацієнтам цієї групи метронідазол не слід застосовувати, за винятком випадків, коли вважається, що користь переважає ризик, та за відсутності будь-якого альтернативного лікування. Контроль функції печінки слід проводити безпосередньо перед початком застосування препарату, протягом його застосування та після завершення лікування препаратом до повернення показників функції печінки до норми або до початкових значень. Якщо під час застосування препарату аналізи функції печінки демонструють помітно підвищені показники, то застосування препарату слід припинити. Пацієнтам із синдромом Коккейна слід порекомендувати у випадку появи будь-яких симптомів можливого порушення функції печінки негайно повідомити про це свого лікаря та припинити прийом метронідазолу (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Цей лікарський засіб містить 13,74 ммоль (або 315,94 мг) натрію в 100 мл. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Вплив на лабораторні показники

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

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 незвично низькі концентрації печінкових ензимів, включаючи нульові значення.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Період годування груддю

Оскільки метронідазол екскретується у материнське молоко, під час лікування слід припинити годування груддю. Годування слід поновлювати не раніше ніж через 2-3 дні після завершення терапії, оскільки метронідазол має подовжений період напіввиведення.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Навіть при дотриманні рекомендованого режиму застосування метронідазол може впливати на швидкість реакції і, таким чином, погіршувати здатність керувати автотранспортом і механізмами. Цей вплив здебільшого проявляється на початку лікування або в комбінації з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Дозу корегувати відповідно до індивідуальної реакції пацієнта на лікування, його віку і маси тіла, а також типу і тяжкості захворювання. Слід дотримуватися нижченаведених вказівок при дозуванні:

Дорослі та підлітки

Лікування анаеробних інфекцій

Звичайна разова доза становить 1500 мг (300 мл) в перший день лікування, в наступні дні призначати разову дозу 1000 мг (200 мл).

Альтернативна схема: 500 мг (100 мл) кожні 8 годин. У разі наявності медичних показань на початку лікування можна призначити навантажувальну дозу 15 мг/кг ваги тіла. Тривалість

лікування залежить від його ефективності. У більшості випадків достатнім буде 7-денний курс. У разі наявності клінічних показань лікування можна продовжити.

Профілактика післяопераційної інфекції, спричиненої анаеробними бактеріями

500 мг, введення закінчити приблизно за 1 годину перед операцією. Дозу вводити повторно через 8 і 16 годин.

Діти

Лікування анаеробних інфекцій

- 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 збільшити до 40 мг/кг залежно від тяжкості інфекції.
- Діти віком до 8 тижнів: 15 мг/кг 1 раз на добу або по 7,5 мг/кг кожні 12 годин.

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

Тривалість лікування зазвичай становить 7 діб.

Профілактика післяопераційної інфекції, спричиненої анаеробними бактеріями

- Діти до 12 років: 20-30 мг/кг ваги одноразово за 1-2 години до операції.
- Новонароджені з гестаційним віком до 40 тижнів: 10 мг/кг одноразово перед операцією.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Немає потреби у зниженні дози (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, звичайна доза метронідазолу повинна бути призначена у день діалізу після проведення процедури для попередження виведення метронідазолу під час гемодіалізу.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Оскільки при тяжкій печінковій недостатності період напіввиведення метронідазолу з сироватки крові подовжується, а плазмовий кліренс затримується, таким пацієнтам необхідні нижчі дози (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Спосіб введення

Застосовувати внутрішньовенно. Вміст 1 пляшки слід вводити внутрішньовенно повільно, тобто максимум 100 мл вводити не менше 20 хвилин, а зазвичай протягом 1 години. Метронідазол можна розводити у 0,9 % розчині натрію хлориду або у 5 % розчині глюкози. Антибіотики, що призначаються одночасно, слід вводити окремо.

Діти. Застосовувати дітям з перших днів життя.

Передозування.

Симптоми: при передозуванні можуть виникнути небажані ефекти, описані в розділі «Побічні реакції».

Лікування: не існує специфічного лікування чи антитоту, що можна було б застосувати у випадку важкого передозування метронідазолу. У разі необхідності метронідазол можна ефективно виводити шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Небажані ефекти в основному пов'язані з тривалим застосуванням або застосуванням високих доз. Найчастіше спостерігаються нудота, зміна смаку і ризик нейропатії у випадку довготривалого застосування.

Частота небажаних ефектів визначена таким чином: 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: не може бути оцінена.

Інфекції та інвазії. Часто: суперінфекції, спричинені *Candida* (наприклад, генітальні інфекції). Рідко: псевдомембранозний коліт, що може виникати під час або після терапії та проявляється у формі важкої персистуючої діареї. Детальний опис невідкладного лікування наведено у розділі «Особливості застосування».

З боку крові та лімфатичної системи. Дуже рідко: під час лікування метронідазолом знижується кількість лейкоцитів і тромбоцитів (гранулоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія та тромбоцитопенія). Частота невідома: лейкопенія, апластична анемія. Під час тривалого застосування необхідно обов'язково проводити регулярний контроль формули крові.

З боку імунної системи. Рідко: тяжкі реакції гіперчутливості включаючи анафілаксію аж до анафілактичного шоку; тяжкі шкірні реакції (див. нижче «З боку шкіри та підшкірної тканини»). Тяжкі реакції вимагають невідкладного лікування. Частота невідома: легкі та помірні реакції гіперчутливості в т. ч. шкірні реакції, ангіоневротичний набряк.

З боку метаболізму і порушення харчування. Частота невідома: анорексія.

З боку психіки. Дуже рідко: психотичні розлади, стан сплутаності свідомості, галюцинації. Частота невідома: депресія.

З боку нервової системи. Дуже рідко: енцефалопатія, головний біль, збудження, сонливість, запаморочення, порушення зору і рухливості, головокружіння, атаксія, дизартрія, судоми. Частота невідома: сонливість або безсоння, міоклонус, судомні напади, периферична нейропатія, що проявляється у вигляді парестезії, болю, відчуття важкості та поколювання у кінцівках, асептичний менінгіт. При появі судом або ознак периферичної нейропатії слід негайно повідомити лікаря.

З боку органів зору. Дуже рідко: розлади зору, диплопія, міопія. Частота невідома: окулогірний криз, нейропатія/неврит зорового нерва (поодинокі випадки).

З боку серцево-судинної системи. Рідко: зміни на ЕКГ, як сплюснення зубця Т.

З боку травного тракту. Частота невідома: блювання, нудота, діарея, глосит і стоматит, відрижка з гірким смаком, біль та відчуття важкості в епігастральній ділянці, металевий присмак у роті, обкладений язик. Дисфагія (спричинена центральною нервовою дією метронідазолу)

З боку гепатобіліарної системи. Дуже рідко: аномальні значення печінкових ферментів і білірубіну, гепатит, жовтяниця, панкреатит. Частота невідома: у пацієнтів із синдромом Коккейна спостерігалися випадки тяжкої необоротної гепатотоксичності або гострої печінкової недостатності, включаючи випадки з летальним наслідком з дуже швидким перебігом після системного застосування метронідазолу. (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної тканини. Дуже рідко: алергічні шкірні реакції, включаючи свербіж, кропив'янку, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (поодинокі повідомлення). Дві останні реакції вимагають негайного лікування. Частота невідома: мультиформна еритема.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини. Дуже рідко: артралгія, міалгія.

З боку сечовидільної системи. Нечасто: темний колір сечі (через виділення метаболіту метронідазолу).

Загальні розлади і порушення у місці введення. Частота невідома: подразнення вен (до тромбофлебіту) після внутрішньовенного введення, загальна слабкість, лихоманка.

Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей такі ж, як у дорослих.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, крім зазначених у розділах «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування».

Упаковка. По 100 мл препарату у пляшках.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Приватне акціонерне товариство «Інфузія».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 23219, Вінницька обл., Вінницький р-н, с. Вінницькі Хутори, вул. Немирівське шосе, б. 84А.