

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТРОНІДАЗОЛ

(METRONIDAZOLE)

Склад:

діюча речовина: metronidazole;

1 таблетка містить метронідазолу, у перерахунку на 100 % вміст метронідазолу 250 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, кальцію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, гідроксипропілметилцелюлоза, повідон.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: цільні правильні, круглі циліндри, верхня і нижня поверхня яких плоскі, краї поверхонь скошені, з рискою для поділу білого або білого з жовтуватим або зеленуватим відтінком кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Антипротозойні препарати. Похідні імідазолу. Код АТХ J01X D01.

Засоби для лікування амебіазу та інших протозойних захворювань. Антипротозойні препарати. Код АТХ P01A B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метронідазол належить до нітро-5-імідазолів і має широкий спектр дії. Граничні концентрації препарату в сироватці крові, які дають можливість віддиференціювати чутливі штами (S) від штамів з помірною чутливістю, а штами з помірною чутливістю – від резистентних штамів (R), це такі: $S \leq 4$ мг/л і $R > 4$ мг/л.

Поширеність набутої резистентності у певних видів мікроорганізмів може відрізнятися залежно від географічного положення та часу. У зв'язку з цим корисно мати інформацію про місцеву поширеність резистентності, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. Ці дані є лише

загальними орієнтирами, що вказують на імовірність чутливості певного бактеріального штаму до цього антибіотика.

До препарату чутливі: *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas*, *Bilophila*, *Helicobacter pylori*, *Prevotella spp.*, *Veilonella*. Метронідазол стримує розвиток найпростіших – *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* (*Lambia intestinalis*), *Entamoeba histolytica*. До препарату непостійно чутливі: *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* Нечутливі штами мікроорганізмів: *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Mobiluncus*.

Фармакокінетика.

Абсорбція. При пероральному прийомі метронідазол швидко і майже повністю всмоктується (мінімум 80 % за годину). Максимальна концентрація в сироватці крові, яка досягається після перорального прийому препарату, подібна до тієї, що досягається після внутрішньовенного введення еквівалентних доз.

Біодоступність при пероральному прийомі становить 100 % і не знижується значно при одночасному прийомі їжі.

Розподіл. Приблизно через 1 годину після прийому одноразової дози 500 мг середня максимальна концентрація у плазмі крові становить 10 мкг/мл. Через 3 години середня концентрація у плазмі крові становить 13,5 мкг/мл.

Період напіввиведення – 8-10 годин, зв'язування з білками крові незначне – не більше 20 %. Уявний об'єм розподілу високий (приблизно 40 л, тобто 0,65 л/кг).

Розподіл швидкий та значний, із досягненням концентрацій, близьких до рівнів препарату в плазмі крові, у легенях, нирках, печінці, шкірі, жовчі, лікворі, слині, сім'яній рідині та вагінальному секреті.

Метронідазол проходить через плацентарний бар'єр та екскретується у грудне молоко.

Біотрансформація. Метаболізм метронідазолу відбувається шляхом окислення у печінці. Утворюються два метаболіти:

- головний спиртовий метаболіт, що забезпечує приблизно 30 % антибактеріальної активності метронідазолу відносно анаеробних бактерій, період напіввиведення становить приблизно 11 годин;

- кислотний метаболіт, що присутній у меншій кількості та забезпечує приблизно 5 % антибактеріальної активності метронідазолу.

Виведення. Значна концентрація у печінці та жовчі; мала концентрація в ободовій кишці; незначна елімінація з фекаліями. Виведення препарату здійснюється на 35-65 % нирками (у вигляді метронідазолу та окислених метаболітів).

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: амебіаз; уrogenітальний трихомоніаз; неспецифічні вагініти; лямбліоз; хірургічні інфекції, спричинені чутливими до метронідазолу анаеробними мікроорганізмами. Як заміна внутрішньовенного лікування інфекцій, спричинених чутливими до метронідазолу анаеробними мікроорганізмами.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до метронідазолу або до препаратів групи імідазолу, а також до інших компонентів препарату. Синдром Коккейна (див. розділ «Побічні реакції»). Дитячий вік до 6 років (що зумовлено лікарською формою) (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антабусна реакція

Існує багато лікарських засобів, які запускають антабусну реакцію на алкоголь, і їх одночасне застосування з алкоголем не рекомендується.

Комбінації, що не рекомендуються.

Алкоголь (як напій або у складі лікарського засобу як допоміжна речовина). Антабусний ефект (припливи, еритема, блювання, тахікардія). Необхідно уникати вживання алкогольних напоїв та прийому лікарських засобів, які містять спирт.

Дисульфірам. Ризик розвитку гострих психотичних епізодів або сплутаності свідомості, які є оборотними після відміни препарату.

Бусульфан. При застосуванні бусульфану у високих дозах: збільшення удвічі концентрацій бусульфану у пацієнтів, які отримують метронідазол.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

Антиконвульсанти, що індукують ферменти. Зниження концентрацій метронідазолу у плазмі крові через посилення його печінкового метаболізму індуктором ферментів. Показане клінічне спостереження, також може знадобитися коригування дози метронідазолу під час лікування індуктором та після нього.

Рифампіцин. Зниження концентрацій метронідазолу у плазмі крові через посилення його печінкового метаболізму рифампіцином. Показаний клінічний нагляд, також може знадобитися коригування дози метронідазолу під час лікування рифампіцином та після нього.

Літій. Підвищення рівнів літію в крові, які можуть сягати токсичних, з ознаками передозування літію. Необхідно ретельно контролювати рівні літію в крові, може знадобитися коригування доз.

Комбінації, застосування яких потребує особливої уваги.

Фторурацил (та, шляхом екстраполявання, тегафур і капецитабін). Збільшення токсичності

фторурацилу через сповільнення його кліренсу.

Особливі проблеми стосовно МНС (міжнародне нормалізоване співвідношення).

У пацієнтів, які отримували антибактеріальну терапію, реєструвалися чисельні випадки посилення активності пероральних антикоагулянтів. Факторами ризику при цьому є тяжкість інфекції або запалення, вік пацієнта та загальний стан здоров'я. У цих обставинах складно визначити, у якій мірі на порушення рівноваги МНС впливає сама інфекція або її лікування. Проте деякі групи антибіотиків більшою мірою причетні до цього ефекту, особливо фторхінолони, макроліди, цикліни, ко-тримоксазол і деякі цефалоспорини.

Особливості застосування.

Гіперчутливість/розлади з боку шкіри та її придатків. Можуть виникнути алергічні реакції, в тому числі анафілактичний шок, які можуть бути небезпечними для життя (див. розділ «Побічні реакції»). У такому випадку необхідно відмінити лікування метронідазолом і розпочати належну терапію.

Якщо на початку лікування у пацієнта з'являється генералізована еритема та пустульозні висипи, які супроводжуються підвищенням температури тіла, слід запідозрити гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Побічні реакції»); у разі розвитку такої реакції лікування препаратом слід припинити, і надалі застосування метронідазолу як окремо, так і в комбінації з іншими препаратами протипоказане.

Розлади з боку нервової системи. У разі появи симптомів, притаманних для енцефалопатії або мозочкового синдрому, лікування пацієнта потрібно негайно переглянути, а застосування метронідазолу припинити.

Про випадки розвитку енцефалопатії повідомлялось в рамках післяреєстраційного нагляду за препаратом. Крім цього, спостерігались випадки змін на МРТ, пов'язані з енцефалопатією (див. розділ «Побічні реакції»). Ділянки уражень найчастіше локалізуються в мозочку (особливо в зубчастому ядрі) та у валику мозолистого тіла. У більшості випадків енцефалопатія та зміни на МРТ зникали після припинення лікування препаратом. Дуже рідко були повідомлення про летальні наслідки.

Потрібно проводити моніторинг стану пацієнтів щодо можливих ознак енцефалопатії або щодо загострення симптомів у пацієнтів з розладами з боку центральної нервової системи.

У разі розвитку під час лікування препаратом асептичного менінгіту повторне призначення метронідазолу не рекомендується, а в пацієнтів з наявністю серйозного інфекційного захворювання потрібно провести оцінку співвідношення користь/ризик.

Розлади з боку периферичної нервової системи. Потрібно проводити моніторинг стану пацієнтів щодо можливих ознак периферичної нейропатії, особливо при довготривалому лікуванні препаратом або за наявності тяжких, хронічних або прогресуючих периферичних неврологічних розладів.

Розлади з боку психіки. Після отримання першої дози препарату у пацієнтів можуть виникати психотичні реакції, які загрожує безпеці пацієнтів, особливо якщо у них в анамнезі є психічні розлади. Якщо таке трапиться, необхідно відмінити метронідазол, повідомити про це лікаря та негайно розпочати належні терапевтичні заходи.

Гематологічні ефекти. У пацієнтів, які мають в анамнезі гематологічні порушення або які отримують препарат у високих дозах та/або протягом тривалого терміну, необхідно регулярно робити аналіз крові, особливо щодо вмісту лейкоцитів.

У пацієнтів із лейкопенією рішення про доцільність продовження лікування препаратом залежить від серйозності інфекції.

Гепатотоксичність у пацієнтів із синдромом Коккейна.

Випадки тяжкої гепатотоксичності/гострої печінкової недостатності, включаючи випадки з летальним наслідком з дуже швидким перебігом після початку лікування у пацієнтів із синдромом Коккейна, були зареєстровані при застосуванні лікарських засобів, що містять метронідазол для системного застосування. Тому у цій категорії пацієнтів метронідазол не слід застосовувати, **за винятком випадків, коли вважається, що користь переважає ризик**, і лише у разі відсутності альтернативного лікування. Функціональні проби печінки необхідно перевіряти безпосередньо перед початком терапії, під час лікування та після його закінчення доти, доки показники функції печінки не будуть знаходитися в межах норми або доки не будуть досягнуті вихідні значення. Якщо показники функції печінки помітно підвищуються під час лікування, лікарський засіб слід відмінити. Пацієнтам із синдромом Коккейна слід рекомендувати негайно повідомити лікаря про будь-які симптоми потенційного ураження печінки та припинити прийом метронідазолу (див. розділ «Побічні реакції»).

Педіатричні пацієнти. Застосування таблеток протипоказане дітям віком до 6 років через ризик розвитку ядухи. Для дітей раннього віку доступні інші лікарські форми препаратів на основі метронідазолу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Одночасне застосування метронідазолу і алкоголю не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування метронідазолу і бусульфану не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування метронідазолу і дисульфіраму не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на результати лабораторних аналізів. Метронідазол може іммобілізувати трепонеми, тим самим спричиняючи хибнопозитивний результат тесту Нельсона.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дослідження на тваринах не продемонстрували тератогенного ефекту. Оскільки тератогенний ефект не спостерігається у тварин, не очікується виникнення мальформацій у людини. Згідно з даними, речовини, що призводять до утворення вад розвитку у людини, мають тератогенний ефект у тварин під час адекватно проведених досліджень на двох видах. З клінічної точки зору, не було фетотоксичного впливу на вагітність після проведеного аналізу.

Однак потрібні подальші епідеміологічні дослідження для підтвердження відсутності ризику. Тому метронідазол можна призначати під час вагітності тільки у разі необхідності, коли користь від застосування препарату переважає потенційний ризик.

Годування груддю. Метронідазол проникає у грудне молоко. Метронідазол не слід застосовувати у період годування груддю.

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

Пацієнти повинні знати про можливе виникнення сплутаності свідомості, запаморочення, галюцинацій, судом або порушень зору під час прийому препарату та утримуватись від керування транспортними засобами і роботи з іншими механізмами в період лікування.

Спосіб застосування та дози.

При амебіазі Метронідазол приймати безперервно протягом 7 днів. Дорослим: 1,5 г на добу, тобто по 500 мг (2 таблетки) 3 рази на добу.

Дітям віком від 6 років: 30-40 мг/кг маси тіла на добу за 3 прийоми.

У разі виникнення абсцесу печінки при амебіазі drenування або аспірацію гною здійснювати одночасно з терапією метронідазолом.

Лямбліоз лікувати протягом 5 днів. Дорослим призначати 750 мг-1 г Метронідазолу на добу. Дітям віком 6-10 років – 375 мг/добу, 10-15 років – 500 мг на добу. Для досягнення призначеного дозування застосовувати метронідазол у відповідному дозуванні або інших лікарських формах.

При трихомоніазі у жінок (уретрит і вагініт, зумовлені трихомонадами) Метронідазол призначають на курс лікування протягом 10 днів, комбінуючи по 250 мг (1 таблетка) 2 рази на добу і 1 вагінальний супозиторій (500 мг) на добу. Статевий партнер повинен лікуватись одночасно, незважаючи на наявність або відсутність у нього клінічних ознак трихомонадної інфекції, навіть якщо результат лабораторних тестів негативний.

При трихомоніазі у чоловіків (уретрит, зумовлений трихомонадами) Метронідазол призначати на курс лікування протягом 10 днів: по 250 мг (1 таблетка) 2 рази на добу.

У виняткових випадках може виникнути необхідність у підвищенні добової дози до 750 мг або 1 г.

При неспецифічних вагінітах призначати по 500 мг (2 таблетки) препарату 2 рази на добу протягом 7 днів. Статевий партнер повинен лікуватись одночасно.

Для лікування анаеробних інфекцій (терапія першої лінії або замісне лікування) дорослим призначати 1-1,5 г (4-6 таблеток) Метронідазолу на добу, дітям віком від 6 років – 20-30 мг/кг маси тіла на добу за 2 прийоми.

Діти.

Препарат у вигляді таблеток по 250 мг можна застосовувати дітям віком від 6 років.

Передозування.

Прийом одноразової дози не більше 12 г спостерігався під час суїцидальних спроб та випадкового передозування.

Симптоми включали блювання, атаксію та легку дезорієнтацію.

Лікування. Специфічного антидоту немає. У разі значного передозування слід застосувати симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

Побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні метронідазолу

З боку травного тракту:

- незначні шлунково-кишкові розлади (біль у епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея);
- глосит із сухістю у роті, стоматит, порушення смакових відчуттів, анорексія;
- панкреатит, який є оборотним після відміни препарату;
- зміна кольору або зміна зовнішнього вигляду язика (мікоз).

З боку шкіри та її придатків:

- припливи, свербіж шкіри, шкірне висипання, що в окремих випадках супроводжується підвищенням температури тіла;
- кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок (див. розділ «Особливості застосування»);
- дуже рідкісні випадки гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (див. розділ «Особливості застосування»);
- токсичний епідермальний некроліз;
- фіксована токсикодермія;
- синдром Стівенса–Джонсона.

З боку нервової системи:

- периферична сенсорна нейропатія;

- головний біль;
- запаморочення;
- судоми;
- енцефалопатія та підгострий мозочковий синдром (атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), що можуть супроводжуватися змінами на МРТ які, як правило, зникають після припинення лікування препаратом. Дуже рідко повідомлялось про летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»);
- асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів зору:

- тимчасові порушення зорових функцій, такі як диплопія, міопія, нечіткість зору, зниження гостроти зору, зміни сприйняття кольору;
- невропатія/неврит зорового нерва.

З боку психіки:

- галюцинації;
- психотичні реакції з параноєю та/або делірієм, які в окремих випадках можуть супроводжуватися виникненням суїцидальних думок або спробами суїциду (див. розділ «Особливості застосування»);
- пригнічений настрій.

З боку системи крові:

- нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку гепатобіліарної системи:

- підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза), дуже рідко повідомлялося про випадки гострого холестатичного або змішаного гепатиту та гепатоцелюлярного ураження печінки, інколи з появою жовтяниці. Повідомлялося про поодинокі випадки гепатоцелюлярної недостатності, при якій може виникати необхідність у трансплантації печінки.

Повідомлялося 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 «Протипоказання»).

З боку органів слуху:

- порушення слуху і втрата слуху (включаючи нейросенсорну);
- дзвін у вухах.

Інші:

– червонувато-коричнєве забарвлення сечі, зумовлене водорозчинними пігментами, що утворюються у ході метаболізму препарату.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістерах.

По 10 таблеток у блістері; по 2 або 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Лубнифарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 37500, Полтавська обл., м. Лубни, вул. Барвінкова, 16.