

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТРОГІЛ®
(METROGYL®)

Склад:

діюча речовина: метронідазол;

1 мл розчину містить метронідазолу 5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид; кислота лимонна, моногідрат; натрію гідрофосфат безводний; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина, безбарвна або світло-жовтого кольору.

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. В анаеробних умовах метронідазол утворює з мікробною піруват-фередоксиноксидоредуктазою нітрозорадикали шляхом окиснення фередоксину і флаводоксину. Нітрозорадикали утворюють продукти приєднання з основними парами ДНК, що призводить до розриву ланцюгів ДНК і до смерті клітин.

Мінімальна інгібуюча концентрація (МІС) встановлена Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості, точки переривання, 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

Зазвичай чутливі штами

Анаероби

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile°

Clostridium perfringens°Δ

Eubacterium

Fusobacterium spp.°

Peptoniphilus spp.°

Peptostreptococcus spp.°

Porphyromonas spp.°

Prevotella spp.

Veillonella spp.°

Інші мікроорганізми

Entamoeba histolytica°

Gardnerella vaginalis°

Giardia lamblia°

Trichomonas vaginalis°

Природно-резистентні мікроорганізми

Всі облигатні аероби

Грампозитивні мікроорганізми

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Грамнегативні мікроорганізми

Enterobacteriaceae

Haemophilus spp.

° На час публікації цих таблиць доступних даних не існувало. У первинній літературі наведено імовірні стандартні референтні посилання і терапевтичні рекомендації з чутливості відповідних штамів.

Δ Можна застосовувати лише пацієнтам з алергією на пеніцилін.

Механізми резистентності до метронідазолу

Механізми резистентності до метронідазолу дотепер досліджені лише частково.

Штами Bacteroides резистентні до метронідазолу завдяки генам, що кодують нітроїмідазолредуктази, які перетворюють нітроїмідазоли в аміноїмідазоли, внаслідок чого утворення антибактеріально ефективних нітрозорадикалів інгібується.

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

Розповсюдженість набутої чутливості індивідуальних штамів може змінюватися залежно від регіону і часу. Тому необхідно використовувати специфічні місцеві дані, особливо для ефективного лікування тяжких інфекцій. У випадку сумнівів щодо ефективності метронідазолу, пов'язаних з місцевою картиною резистентності, 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 Метрогіл® 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 концентрації у плазмі крові. Він також проникає через плаценту і виявляється у материнському молоці 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 8 (6-10) годин.

Характеристики у спеціальних групах пацієнтів

Ниркова недостатність затримує виділення лише незначною мірою.

При тяжких захворюваннях печінки слід очікувати на затримку плазматичного 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).

Лікування ефективне у випадках:

- інфекцій центральної нервової системи (включаючи абсцес мозку, менінгіт);
- інфекцій легенів і плеври (включаючи некротизуючу пневмонію, аспіраційну пневмонію, абсцес легенів);
- ендокардиту;
- інфекцій шлунково-кишкового 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 гангрені;
- септицемії з тромбофлебітом.

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

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

При застосуванні метронідазолу слід враховувати національні та міжнародні рекомендації щодо належного застосування антимікробних препаратів.

Протипоказання.

Гіперчутливість до метронідазолу або до інших нітроїмідазольних похідних, або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Алкоголь

Під час терапії метронідазолом слід уникати вживання алкогольних напоїв та лікарських засобів, що містять спирт, через можливість розвитку побічних реакцій, таких як запаморочення і нудота (дисульфірамоподібний ефект).

Аміодарон

При одночасному застосуванні метронідазолу та аміодарону повідомлялося про подовження інтервалу QT і torsade de pointes. При застосуванні аміодарону у комбінації з метронідазолом може бути доцільним моніторинг інтервалу QT на ЕКГ. Пацієнтам, які лікуються амбулаторно, слід порадити звернутися до лікаря при появі симптомів, що можуть вказувати на torsade de pointes, 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 у 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, унаслідок 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 циклоспоринової. Необхідний частий моніторинг рівнів циклоспоринової 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. Лікування літієм необхідно завершити або відмінити перед застосуванням метронідазолу. Якщо пацієнти, приймають літій у той же час, що і метронідазол, слід контролювати концентрації літію, креатиніну та електролітів у плазмі крові.

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 відбувається 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.

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, відзначались конвульсивні напади і периферична нейропатія, остання характеризувалась онімінням або парестезією кінцівок. Поява аномальних неврологічних ознак потребує термінової оцінки співвідношення користь/ризик для продовження терапії.

У випадку тяжких реакцій гіперчутливості (включаючи анафілактичний шок), лікування препаратом 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 продовжити 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, а також через підвищення частоти розвитку певних пухлин, що було зафіксоване у дослідженнях на тваринах.

Тривала терапія метронідазолом може бути пов'язана з пригніченням функції кісткового мозку, що може призвести до порушення гемопоезу. Його прояви наведені у розділі «Побічні реакції». Під час тривалої терапії слід ретельно контролювати формулу крові.

Цей лікарський засіб містить 325,9 мг натрію на 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, аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази, 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 препарату може спричинити іммобілізацію *Treronema* і таким чином призвести до хибно-позитивного тесту Нельсона.

Лише для одноразового застосування. Невикористані залишки знищити.

Метрогіл®, розчин для інфузій, можна розводити у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Під час процедури розведення слід вжити звичайних заходів асептики.

Розчин слід застосовувати, лише якщо він прозорий, а контейнер або упаковка не мають видимих ознак ушкодження.

Не слід виймати внутрішній контейнер з обгортки до застосування. Зовнішня обгортка захищає препарат від вологи. Внутрішній контейнер забезпечує стерильність препарату. Після видалення зовнішньої обгортки необхідно натиснути на контейнер, щоб перевірити, чи немає часткового витоку препарату. Якщо витік має місце, флакон треба замінити.

Безпосередньо перед застосуванням флакон з препаратом необхідно нагріти до кімнатної температури або ще краще – до 37 °C.

При першій можливості слід переходити від внутрішньовенних вливань препарату до перорального прийому препарату (200 – 400 мг 3 рази на добу).

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, у разі 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 закінчення терапії, оскільки метронідазол має подовжений період напіввиведення.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

Спосіб застосування та дози.

Дозу корегують відповідно до індивідуальної реакції пацієнта на лікування, його віку і маси тіла, а також типу і тяжкості захворювання.

Слід дотримуватися наступних вказівок з дозування:

Дорослі і діти віком від 12 років

Звичайна доза становить 500 мг кожні 8 годин. При наявності медичних показань на початку лікування можна призначити навантажувальну дозу 15 мг/кг маси тіла.

Діти віком від 2 до 12 років

Кожні 8 годин по 7-10 мг метронідазолу/кг маси тіла, що відповідає добовій дозі 20-30 мг метронідазолу/кг маси тіла.

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

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»).

Тривалість лікування

Тривалість лікування залежить від його ефективності. У більшості випадків достатнім буде 7-денний курс. При наявності клінічних показань лікування може бути продовжене (див. також розділ «Особливості застосування»).

Перед- і післяопераційна профілактика інфекцій

Дорослі і діти віком від 11 років

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

Діти віком від 2 до 11 років

15 мг/кг маси тіла, введення закінчувати приблизно за 1 годину перед операцією, потім – по 7,5 мг/кг маси тіла через 8 і 16 годин.

Спосіб введення

Застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Слід вводити вміст 1 флакона внутрішньовенно повільно, тобто максимум 100 мл протягом щонайменше 20 хвилин, але зазвичай протягом 1 години.

Препарат також можна розводити перед введенням, додаючи інші препарати або розчини для розведення, такі як 0,9 % розчин натрію хлориду для інфузій або 5 % розчин глюкози для інфузій.

Антибіотики, що призначаються одночасно, слід вводити окремо.

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям віком від 2 років за показаннями.

Передозування.

Симптоми

При передозуванні можуть виникнути побічні ефекти, описані у розділі «Побічні реакції».

Лікування

Не існує специфічного лікування чи антидоту, що можна було б застосувати у випадку сильного передозування метронідазолу. У разі необхідності метронідазол можна ефективно виводити шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

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

Інфекції та інвазії: генітальні суперінфекції, спричинені *Candida*; псевдомембранозний коліт, що може виникати під час або після терапії та проявляється у формі тяжкої персистуючої діареї. Див. також розділ «Особливості застосування».

З боку системи крові і лімфатичної системи: гранулоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, апластична анемія.

Під час тривалого застосування необхідно обов'язково проводити регулярний контроль формули крові.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості від легкого до помірного ступеня, включаючи шкірні реакції (див. «З боку шкіри і підшкірних тканин»), закладеність носа, ангіоневротичний набряк і медикаментозну гарячку, тяжкі системні реакції гіперчутливості: анафілаксія аж до анафілактичного шоку; тяжкі шкірні реакції (див. «З боку шкіри і підшкірних тканин»).

Тяжкі реакції вимагають негайного терапевтичного втручання.

З боку обміну речовин: анорексія

З боку психіки: стан сплутаності свідомості, дратівливість, підвищена збудливість, депресія, психотичні розлади, включаючи галюцинації, порушення лібідо.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, порушення сну, сонливість, безсоння, судоми, периферична нейропатія, що проявляється у вигляді парестезії, болю, відчуття важкості та поколювання у кінцівках, енцефалопатія (сплутаність свідомості, гарячка, галюцинації, параліч, фотосенсибілізація, порушення зору та рухливості, ригідність потиличних м'язів), розвиток підгострого мозочкового синдрому (симптомами якого є атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), порушення координації рухів, асептичний менінгіт, транзиторні епілептичні напади.

При появі побічних явищ з боку центральної нервової системи або ознак периферичної нейропатії слід негайно припинити прийом препарату і повідомити лікаря.

З боку органів зору: розлади зору, подвоєння, короткозорість, окулогірний криз, невропатія зорового нерва.

З боку серця: зміни ЕКГ, подібні до вирівнювання зубця Т.

З боку шлунково-кишкового тракту: блювання, нудота, діарея, запор, глосит, стоматит, відрижка з гірким присмаком, відчуття важкості в епігастральній ділянці, втрата апетиту, металевий присмак у роті, сухість у роті, обкладений язик, панкреатит, дисфагія (спричинена впливом метронідазолу на центральну нервову систему).

З боку гепатобіліарної системи: аномальні значення печінкових ензимів і білірубину, гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірних тканин: алергічні шкірні реакції, включаючи свербіж, висип, гіперемію шкіри, уртикарію, мультиформну еритему, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Дві останні реакції вимагають негайного терапевтичного втручання.

З боку опорно-рухового апарату та сполучних тканин: артралгія, міалгія.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: темний колір сечі (через виділення метаболіту метронідазолу), дизурія, цистит, відчуття печіння в сечовипускальному каналі, поліурія, енурез, нетримання сечі.

З боку ендокринної системи: дисменорея.

З боку органів дихання, торакальні та медіастинальні порушення: синусит, фарингіт.

Загальні розлади і порушення у місці введення: біль, гіперемія або набряк у місці ін'єкції, подразнення вен (аж до тромбофлебиту) після внутрішньовенного введення, пустульозний висип, слабкість.

Термін придатності.

Термін придатності лікарського засобу у пропонованій упаковці.

3 роки.

Невикористаний вміст контейнера слід знищити, його не можна зберігати для подальшого застосування.

Умови зберігання.

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

Зберігати 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 в одноразових пластикових флаконах, упакованих у целофанові пакети.

По 1 флакону в коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

«Юнік Фармасьютікал Лабораторіз» (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютікалз Лтд.»)/Unique Pharmaceutical Laboratories (a division of J. B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.)

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ділянка № 304-308, Джі. Ай. Ді. Сі. Індастріал Еріа, місто Панолі – 394 116, округ Бхарух, Індія/Plot No. 304-308, G.I.D.C. Industrial Area, City: Panoli – 394 116, Dist: Bharuch, India.

Ділянка № 4, Фаза-IV, Джі. Ай. Ді. Сі. Індастріал Естейт, місто Панолі – 394 116, округ
Бхарух, Індія/Plot No. 4, Phase-IV, G.I.D.C. Industrial Estate, City: Panoli – 394 116, Dist:
Bharuch, India.