

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
МЕТРОНІДАЗОЛ-ЗДОРОВ'Я
(METRONIDAZOLE-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: metronidazole;

1 таблетка містить метронідазолу 250 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, гіпромелоза, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, кислота стеаринова.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Антипротозойні препарати. Похідні імідазолу. Код АТС J01X D01.

Клінічні характеристики.

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

Протипоказання. Підвищена чутливість до похідних імідазолу або до інших компонентів препарату; дитячий вік до 6 років, що обумовлено лікарською формою. Не рекомендується застосовувати препарат у комбінації з дисульфірамом або алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

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

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

У разі виникнення абсцесу печінки при амебії дренажування або аспірацію гною здійснювати одночасно з терапією метронідазолом.

Лямбліоз лікувати протягом 5 днів. Дорослим призначати 750 мг-1 г препарату на добу. Дітям 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, обумовлені трихомонадами) препарат призначати 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, обумовлений трихомонадами) препарат призначати на курс лікування протягом 10 днів: по 250 мг (1 таблетка) 2 рази на добу.

У виняткових випадках може бути необхідно підвищити добову дозу 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) препарату на добу, дітям віком від 6 років – 20-30 мг/кг маси тіла на добу, за 2 прийоми.

Побічні реакції.

З боку шлунково-кишкової системи: біль в епігастрії, нудота, блювання, діарея, запалення слизової оболонки ротової порожнини, стоматит, смакові розлади, анорексія, обкладений язик; випадки панкреатиту, які мають зворотний характер.

З боку шкіри та її придатків: тривала гіперемія, свербіж шкіри, висипання (у поодиноких випадках – пустульозний висип), фебрильні прояви, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, поодинокі випадки

анафілактичного шоку, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла, знебарвлення язика, волохатий язик (наприклад через надмірний розвиток фунгальної флори).

З боку нервової системи: головний біль, сенсорні периферичні нейропатії або транзиторні епілептичні напади, судоми, запаморочення, атаксія, сонливість, випадки енцефалопатії (наприклад сплутаність свідомості, підвищення температури тіла, головний біль, підвищена чутливість до світла, ригідність потиличних м'язів, галюцинації, параліч, розлади зору та рухливості) та підгострий мозочковий синдром (наприклад атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), які можуть минати після припинення прийому препарату; асептичний менінгіт.

Порушення зору: тимчасові порушення зорових функцій, такі як диплопія, міопія, нечіткість зору, зниження гостроти зору, зміни кольорового зору; нейропатія зорового нерва/неврит.

З боку психіки: психотичні розлади, у т. ч. сплутаність свідомості, галюцинації; пригнічений настрій.

З боку крові та лімфатичної системи: поодинокі випадки агранулоцитозу, нейтропенії, тромбоцитопенії та панцитопенії; лейкопенія.

Гепатобіліарні розлади: існують дані про підвищення активності печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза), холестатичний або змішаний гепатит та ураження клітин печінки, іноді із жовтяницею; повідомлялося про випадки печінкової недостатності, які вимагали проведення трансплантації печінки, у пацієнтів, які лікувалися метронідазолом у комбінації з іншими антибіотиками.

Інші. Під час лікування сеча може набувати червоно-коричневого забарвлення, що зумовлено присутністю розчинних у воді пігментів, які є продуктом метаболізму метронідазолу.

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

Симптоми включали блювання, атаксію та легку дезорієнтацію. Специфічного антидоту немає. У разі значного передозування слід здійснювати симптоматичну терапію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. У тварин не відмічено 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. З клінічної точки зору, не було фетотоксичного впливу на вагітність.

Однак потрібно більше даних 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 потрапляє у грудне молоко. Препарат не слід застосовувати у період годування груддю.

Діти. Препарат застосовувати дітям віком від 6 років.

Особливості застосування. Під час прийому препарату не слід вживати алкоголь через можливість виникнення дисульфірамподібної реакції (антабусний ефект) (гарячі припливи, еритема, блювання, тахікардія).

Існує ймовірність персистування гонококової інфекції після елімінації *Trichomonas vaginalis*.

За наявності ниркової недостатності тривалість $T_{1/2}$ метронідазолу не змінюється. Відповідно, немає потреби у зниженні дози метронідазолу. Водночас в організмі таких пацієнтів зберігаються метаболіти метронідазолу. Клінічне значення цього феномену наразі невідоме.

У пацієнтів, які проходять гемодіаліз, за 8 годин процедури відбувається ефективне видалення метронідазолу та його метаболітів з кровотоку. Відповідно, одразу після завершення процедури гемодіалізу необхідно повторно ввести дозу метронідазолу.

Пацієнтам з нирковою недостатністю, яким проводять фракційний перитонеальний діаліз або постійний амбулаторний перитонеальний діаліз, не потрібно змінювати дози препарату.

Необхідно припинити лікування препаратом, якщо виникає атаксія, запаморочення або сплутаність свідомості.

Важливо пам'ятати про можливий ризик погіршення неврологічного статусу у пацієнтів із тяжкими, хронічними або активними розладами центральної або периферичної нервової системи.

Запобіжні заходи при застосуванні. Вважається, що препарат не спричиняє будь-якого ризику канцерогенності у людини, хоча канцерогенний ефект спостерігався у деяких видів мишей. Однак цей ефект не спостерігався у пацюків та хом'яків.

Якщо в анамнезі є гематологічні розлади або лікування здійснюється великими дозами метронідазолу та/або протягом тривалого часу, рекомендується регулярно проводити моніторинг кількості лейкоцитів.

Якщо розвивається лейкопенія, важливо ретельно зіставити очікувану користь від продовження лікування та можливий ризик. У разі тривалого лікування слід спостерігати за появою ознак розвитку побічних ефектів, таких як центральна та периферична нейропатії (парестезія, атаксія, запаморочення або конвульсивний криз).

Препарат слід із обережністю призначати пацієнтам із печінковою енцефалопатією.

Метаболізм метронідазолу здійснюється переважно за рахунок окислення у печінці. За наявності вираженої печінкової недостатності може спостерігатись значне зниження кліренсу метронідазолу. У пацієнтів з печінковою енцефалопатією можлива значна кумуляція метронідазолу. Високі концентрації препарату у плазмі крові, які виникають внаслідок такої кумуляції, можуть частково забезпечувати симптоматику енцефалопатії. Таким чином, препарат слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів з печінковою енцефалопатією. Добову дозу препарату слід знизити до третини від звичайної; цю знижену дозу можна приймати 1 раз на добу.

Пацієнтів слід попередити, що метронідазол може забарвлювати сечу у темний колір (це зумовлено присутністю метаболітів метронідазолу).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У зв'язку з можливістю розвитку запаморочення при прийомі препарату слід дотримуватися обережності пацієнтам, діяльність яких потребує підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, що не рекомендуються.

Алкоголь: не слід вживати алкогольні напої та приймати препарати, які містять алкоголь, під час лікування метронідазолом та протягом принаймні ще одного дня після його закінчення через можливе виникнення дисульфірамподібної реакції (антабусного ефекту) (гарячі припливи, еритема, блювання, тахікардія).

Дисульфірам: повідомляли про випадки делірії, сплутаності свідомості у пацієнтів, які приймали одночасно метронідазол і дисульфірам.

Бусульфан: метронідазол може підвищувати рівні бусульфану у плазмі, що може призвести до значного токсичного впливу бусульфану.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

Пероральна терапія антикоагулянтами: посилення ефектів пероральних антикоагулянтів та підвищення ризику геморагічних ускладнень через сповільнення їхнього метаболізму у печінці. Необхідно частіше контролювати рівні протромбіну та здійснювати нагляд за рівнями МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Рекомендується коригування дози перорального антикоагулянту під час прийому метронідазолу та протягом 8 днів після його відміни. Взаємодія з гепарином відсутня.

5-фторурацил: зниження кліренсу 5-фторурацилу спричиняє підвищення токсичності 5-фторурацилу.

Літій: у пацієнтів, які одночасно застосовували препарати літію та метронідазол, повідомляли про затримку літію, яка супроводжувалась ознаками можливого ураження нирок. До початку застосування метронідазолу слід поступово знизити дозу препарату літію або відмінити його. У пацієнтів, які отримують препарати літію одночасно з метронідазолом, протягом періоду застосування метронідазолу слід контролювати концентрації літію, креатиніну та електролітів у плазмі крові.

Циклоспорин: ризик збільшення концентрації циклоспорину у сироватці крові. При супутньому застосуванні цих препаратів слід ретельно контролювати рівень циклоспорину та креатиніну у сироватці крові.

Фенітоїн та фенobarбітал: на тлі застосування фенobarбіталу або фенітоїну метаболізм метронідазолу здійснюється з набагато більшою, ніж у нормі, швидкістю, тому $T_{1/2}$ скорочується приблизно до 3 годин.

Особливі проблеми стосовно МНС. Багато випадків підвищення активності пероральних антикоагулянтів спостерігалось у пацієнтів, що лікувались антибіотиками. Факторами ризику можуть бути інфекційні, запальні захворювання та загальний стан здоров'я. Важко визначити вплив інфекційної патології та її лікування на рівень МНС. Однак деякі види антибактеріальних засобів потребують особливої уваги. Це стосується фторхінолонів, макролідів, циклінів, котримоксазолу та деяких цефалоспоринів.

Вплив на параклінічні тести. Слід пам'ятати, що метронідазол може іммобілізувати трепонеми, а це призводить до помилково позитивного тесту Нельсона.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Метронідазол належить до нітро-5-імідазолів і має широкий спектр дії. Граничні концентрації препарату у 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 ймовірність чутливості певного бактеріального штаму до цього антибіотика.

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

Фармакокінетика. При пероральному прийомі метронідазол швидко і майже повністю всмоктується (мінімум 80 % за годину). C_{max} у сироватці крові, яка досягається після перорального прийому препарату, подібна до тієї, що досягається після внутрішньовенного введення еквівалентних доз.

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

Приблизно через годину після прийому одноразової дози 500 мг середня C_{max} у плазмі дорівнює 10 мкг/мл. Через 3 години середня концентрація у плазмі становить 13,5 мкг/мл.

$T_{1/2}$ – 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 у плазмі крові, у легенях, нирках, печінці, шкірі, жовчі, лікворі, слинні, сім'яній рідині та вагінальному секреті. Метронідазол проходить через плацентарний бар'єр та екскретується у грудне молоко.

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

- головний спиртовий метаболіт, що забезпечує приблизно 30 % антибактеріальної активності метронідазолу відносно анаеробних бактерій, $T_{1/2}$ становить приблизно 11 годин;

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

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).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з жовтуватим-зеленуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з рискою і фаскою.

Термін придатності. 5 років.

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

Упаковка. Таблетки по 250 мг № 20 (20x1), № 20 (10x2) у блістерах у коробці; № 10 у блістері.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження. Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22.