

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

МЕТРОНІДАЗОЛ – НОВОФАРМ

NOVOFARM)

(METRONIDAZOLE –

Склад:

діючі речовини: метронідазол;

100 мл розчину містять метронідазолу 500 мг;

концентрація електролітів (на 100 мл): натрій $\square$ 14 ммоль; хлориди $\square$ 13 ммоль;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Лікування ефективне у випадках:

- $\square$ інфекцій центральної нервової системи (включаючи абсцес мозку, менінгіт);
- $\square$ інфекцій легенів і плеври (включаючи некротизуючу пневмонію, аспіраційну пневмонію, абсцес легенів);
- $\square$ ендокартиту;
- $\square$ 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;
- $\square$ гінекологічних інфекцій (включаючи ендометрит після гістеректомії або кесаревого розтину, пологову гарячку, септичний аборт);
- $\square$ інфекцій ЛОР-органів і ротової порожнини (включаючи ангіну Сімановського-Плаута-Вінсента);
- $\square$ інфекцій кісток і суглобів (включаючи остеомієліт);
- $\square$ газової гангрені;
- $\square$ септицемії з тромбофлебітом.

При змішаних аеробних та анаеробних інфекціях слід застосовувати додатково до Метронідазолу - Новофарм 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 нітроімідазольних похідних, або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

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 із дозування:

Дорослі і діти віком від 12 років

Звичайна доза становить 500 мг кожні 8 годин. За 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 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 семиденний курс. У разі наявності клінічних показань лікування може бути продовжене (див. також розділ «Особливості застосування»).

Перед- і післяопераційна профілактика інфекцій Дорослі і

діти віком старше 11 років

500 мг, введення закінчують приблизно за годину перед операцією. Дозу вводять повторно через 8 і 16 годин.

Діти віком від 2 до 11 років

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

Спосіб введення

Застосовують у вигляді внутрішньовенної інфузії.

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

Метронідазол - Новофарм 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.

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.

У наступному переліку для опису частоти небажаних ефектів використано такі критерії:

дуже часто ($> 1/10$); часто ($> 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (частоту не можна визначити з доступних даних).

Інфекції та інвазії

Рідко: генітальні суперінфекції, спричинені Candida.

Дуже рідко: псевдомембранозний коліт, що може виникати під час або після терапії та проявляється у формі тяжкої персистуючої діареї. Детальний опис невідкладного лікування наведено у розділі «Особливості застосування».

Розлади з боку системи крові і лімфатичної системи

Нечасто: під час терапії метронідазолом відзначалось зниження кількості лейкоцитів і тромбоцитів (лейкопенія, гранулоцитопенія і тромбоцитопенія).

Невідомо: агранулоцитоз, апластична анемія.

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

Розлади з боку імунної системи

Нечасто: реакції гіперчутливості від легкого до помірного ступеня, включаючи шкірні реакції (див. «Зміни шкіри і підшкірних тканин»), ангіоневротичний набряк і медикаментозну гарячку.

Дуже рідко: тяжкі системні реакції гіперчутливості: анафілаксія аж до анафілактичного шоку;
тяжкі шкірні реакції (див. «Зміни шкіри і підшкірних тканин»);
Тяжкі реакції вимагають негайного терапевтичного втручання.

Психічні розлади

Нечасто: стан сплутаності свідомості, дратівливість, депресія, психотичні розлади, включаючи галюцинації.

Розлади з боку нервової системи

Нечасто: головний біль, запаморочення, сонливість або безсоння, судоми, периферична нейропатія, що проявляється у вигляді парестезії, болю, відчуття важкості та поколювання у кінцівках.

Дуже рідко: енцефалопатія, розвиток підгострого мозочкового синдрому (симптомами якого є, наприклад, атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор).

При появі судом або ознак периферичної нейропатії слід негайно повідомити лікаря.

Розлади з боку органів зору

Нечасто: розлади зору, подвоєння, короткозорість.

Невідомо: окулогірний криз (окремі випадки).

Серцеві розлади

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

Шлунково-кишкові розлади

Нечасто: блювання, нудота, діарея, глосит і стоматит, відрижка з гірким смаком, відчуття важкості в епігастральній ділянці, блювання, втрата апетиту, металевий присмак у роті, обкладений язик.

Невідомо: панкреатит (окремі випадки).

Гепатобіліарні розлади

Нечасто: аномальні значення печінкових ензимів і білірубіну.

Дуже рідко: гепатит, жовтяниця.

Зміни шкіри і підшкірних тканин

Нечасто: алергічні шкірні реакції, включаючи свербіж, уртикарію, мультиформну

еритему.

Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона (окремі повідомлення), токсичний епідермальний некроліз (окремі повідомлення).

Дві останні реакції вимагають негайного терапевтичного втручання.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучних тканин

Нечасто: артралгія, міалгія.

Розлади нирок і сечовивідних шляхів

Нечасто: темний колір сечі (через виділення метаболіту метронідазолу).

Дуже рідко: дизурія, цистит і нетримання сечі.

Загальні розлади і порушення у місці введення

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

Рідко: слабкість.

Передозування.

Симптоми

При передозуванні можуть виникнути побічні ефекти, описані вище.

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.

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.

У I триместрі метронідазол можна 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.

Діти.

Метронідазол-Новофарм можна застосовувати дітям старше 2 років за показаннями.

Особливості застосування.

Пацієнтам з тяжкими ураженнями печінки, порушеним гемопоєзом (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 Метронідазолом-Новофарм 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 вибраних 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 гемопоєзу. Його прояви наведені у розділі «Побічні реакції». Під час тривалої терапії слід ретельно контролювати формулу крові. Цей лікарський засіб містить 14 ммоль (або 322 мг) натрію на 100 мл, що слід враховувати пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію.

Вплив на лабораторні показники

Метронідазол впливає на результати ензимо-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.

Лише для одноразового застосування. Невикористані залишки знищити. Метронідазол-Новофарм, 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.

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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Алкоголь

Під час терапії метронідазолом слід уникати вживання алкогольних нап'їв 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 до 3 годин.

Бусульфан

Одночасне застосування метронідазолу може значно підвищувати плазмову концентрацію бусульфану. Механізм їх взаємодії не описаний. Через потенційний ризик тяжкої токсичності і смерті, 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. 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 відбутися 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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Метронідазол — це стабільна сполука, 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

(За даними Центрального управління з аналізу даних щодо резистентності антибіотиків системної дії, Німеччина, грудень 2009 р.):

Зазвичай чутливі штами
Анаероби
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i> °
<i>Clostridium, perfringens</i> °^
<i>Fusobacterium spp.</i> °
<i>Peptoniphilus spp.</i> °
<i>Peptostreptococcus spp.</i> °
<i>Porphyromonas spp.</i> °
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> °
Інші мікроорганізми
<i>Entamoeba histolytica</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Giardia lamblia</i> °
<i>Trichomonas vaginalis</i> °

Штами, для яких набута чутливість може становити проблему
Грамнегативні аероби
<i>Helicobacter pylori</i>

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 ймовірні стандартні референтні посилання і терапевтичні рекомендації з 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 *H. pylori* спричинена мутаціями генів, що кодують НАДФН-нітроредуктазу. Ці мутації призводять до обміну амінокислот, що спричиняє неактивність ензимів. Таким чином, етапу активації метронідазолу активним нітрозорадикалом не відбувається.

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 Метронідазол-Новофарм 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, 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 в грудне 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 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).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, зеленувато-жовтий розчин.

Несумісність.

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

Термін придатності.

Термін придатності лікарського засобу у пропонованій упаковці □ 3 роки.

Термін придатності після першого відкриття контейнера

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

Термін придатності після розведення відповідно до інструкцій

З мікробіологічної точки зору препарат слід застосувати негайно. Якщо він не був застосований негайно, користувач є відповідальним за час і умови зберігання препарату перед застосуванням. Зазвичай час зберігання не має перевищувати 24 годин при температурі 2-8 °С, якщо лише розведення не проводилось у контрольованих асептичних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці, при температурі не вище + 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 100 та 200 мл розчину у скляних пляшках.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. ТОВ фірма “Новофарм-Біосинтез”.

Місцезнаходження.

11700, Україна, Житомирська обл., м. Новоград-Волинський, вул. Житомирська, 38.