

Листок-вкладыш – информация для потребителя
Метронидазол, раствор для инфузий 5 мг/мл
Действующее вещество: метронидазол

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат **МЕТРОНИДАЗОЛ**, и для чего его применяют
2. О чем следует знать перед применением препарата **МЕТРОНИДАЗОЛ**
3. Применение препарата **МЕТРОНИДАЗОЛ**
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата **МЕТРОНИДАЗОЛ**
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

1. Что из себя представляет препарат **МЕТРОНИДАЗОЛ и для чего его применяют**

Раствор метронидазола 5 мг/мл для инфузий показан для лечения тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний, которые вызваны чувствительными к нему анаэробными микроорганизмами: инфекции органов брюшной полости (в т.ч. перитониты, абсцессы брюшной полости и печени); инфекции органов малого таза (в т.ч. эндометриты, абсцессы яичников и фаллопиевых труб, послеоперационные осложнения); инфекции нижних отделов дыхательных путей (в т.ч. пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого); инфекции кожи и подкожных тканей, костей и суставов; сепсис; эндокардит; инфекции ЦНС (в т.ч. менингит, абсцесс головного мозга).

Метронидазол применяется для профилактики послеоперационных инфекций, вызванных чувствительными анаэробными микроорганизмами, во время желудочно-кишечных, проктологических или гинекологических операций, которые сопровождаются высоким риском возникновения этого типа инфекционных осложнений, в сочетании с антибиотиком, активным против аэробных микроорганизмов.

Метронидазол показан при протозойных инфекциях: тяжелый кишечный и внекишечный амебиаз.

2. О чем следует знать перед применением препарата **МЕТРОНИДАЗОЛ**

Не следует применять **МЕТРОНИДАЗОЛ, если у Вас имеется одно из следующих противопоказаний:**

Повышенная чувствительность к метронидазолу или другим нитроимидазольным производным и вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного препарата (см. раздел 6. «Содержимое упаковки и прочие сведения»); органические

поражения ЦНС; болезни крови; I триместр беременности, беременности – только по жизненным показаниям; кормящим матерям по показаниям, с одновременным прекращением грудного вскармливания. Метронидазол не следует назначать больным с неврологическими расстройствами, дискразией крови, гипотериозом и гипoadренализмом.

Особые указания и меры предосторожности

Сообщите своему врачу или медсестре, если у Вас есть или были какие-либо из перечисленных выше заболеваний или состояний.

При лечении метронидазолом нельзя принимать алкогольные напитки, т.к. вследствие окисления этанола может происходить накопление альдегида. Пациентам следует рекомендовать не принимать алкоголь и лекарственные препараты, содержащие пропиленгликоль, во время терапии метронидазолом и в течение 72 часов после из-за риска дисульфирамоподобного эффекта (покраснение, тошнота, рвота, тахикардия, головная боль, спазмы в животе).

При назначении лекарственного препарата больным с нарушением функции печени следует проводить коррекцию режима дозирования из-за возможной кумуляции метронидазола в организме.

С осторожностью следует назначать лекарственный препарат пациентам склонным к появлению отеков и больным, которые получают глюкокортикостероиды.

Следует избегать одновременного приема метронидазола и непрямых антикоагулянтов, а при необходимости их совместного назначения следует тщательно контролировать протромбиновое время и установить соответствующую дозу противосвертывающего средства.

Гиперчувствительность/тяжелые реакции со стороны кожи и подкожных тканей

Могут возникать и быть опасными для жизни аллергические реакции, включая анафилактический шок. В этом случае применение метронидазола следует прекратить и провести соответствующее лечение.

Возникновение в начале лечения генерализованной фебрильной эритемы, сопровождающейся пустулами, должно вызывать подозрение на острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП); это требует прекращения лечения и является противопоказанием для любого нового введения метронидазола отдельно или в комбинации.

Случаи серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, генерализованный острый экзантематозный пустулез зарегистрированы на фоне применения метронидазола. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах, и следует проводить тщательный контроль состояния кожи.

Появление признаков или симптомов синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома Лайелла (например, прогрессирующая сыпь, часто сопровождаемая пузырьками или поражениями слизистых оболочек) или ОГЭП (генерализованная фебрильная эритема, сопровождающаяся пустулами) требует прекращения лечения и является противопоказанием к любому новому применению метронидазола.

Психические расстройства

Психотические реакции с возможным рискованным поведением для пациента могут возникнуть сразу после начала лечения, особенно в случае психических нарушений в анамнезе. В этом случае следует прекратить применение метронидазола, сообщить врачу, и незамедлительно принять необходимые терапевтические меры.

Гематологические нарушения

В случае наличия в анамнезе гематологических нарушений, лечения высокими дозами и/или длительного лечения рекомендуется проводить регулярные анализы крови, особенно контроль формулы лейкоцитов.

В случае лейкопении возможность продолжения лечения зависит от тяжести инфекции.

Во время лечения метронидазолом иногда встречаются лейкопения, гранулоцитопения и очень редко агранулоцитоз и тромбоцитоз. Поэтому рекомендуются регулярные проверки анализа крови при длительном лечении метронидазолом.

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется одновременное применение метронидазола и бусульфана или дисульфирама (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение перорального метронидазола связано с психотическими реакциями у больных алкоголизмом, которые одновременно использовали дисульфирам. Метронидазол не следует применять у пациентов, которые принимали дисульфирам в течение последних двух недель.

Взаимодействие с параклиническими исследованиями

Метронидазол может иммобилизовать трепонемы и, таким образом, привести к ложным результатам теста Нельсона.

Заболевания печени

Метронидазол в основном метаболизируется в результате окисления в печени. Тяжелая печеночная недостаточность может привести к существенному ухудшению клиренса метронидазола. У пациентов с печеночной энцефалопатией могут наблюдаться значительное накопление метронидазола, и высокие концентрации метронидазола в плазме крови, способствующие развитию симптомов энцефалопатии. Поэтому таким пациентам метронидазол следует вводить с осторожностью.

При тяжелом поражении печени и нарушениях кровотока, таких как гранулоцитопения, метронидазол следует вводить только в том случае, если ожидаемая польза перевешивает потенциальные риски.

Зарегистрированы случаи тяжелой гепатотоксичности/острой печеночной недостаточности, включая случаи, приводившие к летальному исходу с очень быстрым наступлением после начала лечения у больных с синдромом Коккейна на фоне применения лекарственных препаратов, содержащих метронидазол для системного применения. В этой группе метронидазол следует применять после тщательной оценки риска и пользы, и только если нет альтернативного лечения. Печеночные функциональные пробы должны выполняться непосредственно до, во время и после лечения, пока функция печени не будет в нормальных пределах или не восстановится до начальных значений. Если во время лечения печеночные пробы заметно повышаются, лекарственный препарат следует отменить.

Рекомендуется информировать пациентов с синдромом Коккейна немедленно прекратить применение метронидазола и сообщать своим врачам о любых признаках потенциального повреждения печени, таких как боль в животе, тошнота, изменение цвета мочи, стула или желтуха.

При почечной недостаточности период полувыведения метронидазола остается неизменным, следовательно, снижение дозы метронидазола не требуется. Однако у этих пациентов могут накапливаться метаболиты метронидазола. Клиническое значение этого в настоящее время не известно.

Тяжелая постоянная диарея, возникающая во время лечения метронидазолом или возникновение ее в последующие недели после прекращения терапии, может быть связана с псевдомембранозным энтероколитом (в большинстве случаев с *Clostridium difficile*), который может быть опасен для жизни. В этом случае лечение метронидазолом должно быть немедленно прекращено и назначено соответствующее лечение. Не следует применять лекарственные препараты, которые подавляют перистальтику кишечника.

Заболевания ЦНС

При применении метронидазола более 10 дней рекомендуется регулярный клинический и лабораторный мониторинг (особенно лейкоцитов).

Пациенты должны быть обследованы на побочные реакции, такие как периферическая или центральная нейропатия (например, парестезии конечностей, атаксия, дизартрия,

головокружение, судорожные эпилептические припадки). метронидазола были зарегистрированы случаи асептического менингита. Поражения чаще всего локализуются в мозжечке (особенно в зубчатом ядре) и в мозолистом теле. Сообщалось об исключительных случаях фатального поражения центральной нервной системы.

В случае асептического менингита на фоне применения метронидазола, повторное введение нежелательно или должно быть предметом оценки риска и пользы в случае серьезной инфекции.

Метронидазол следует с осторожностью применять у пациентов с активным хроническим или тяжелым заболеванием периферической и центральной нервной системы в связи с риском развития неврологических осложнений. Симптомы могут возникнуть через несколько часов после использования лекарственного препарата, в течение лечения либо после его прекращения. Появление аномальных неврологических симптомов требует скорейшей оценки соотношения польза / риск для определения возможности продолжения терапии. Симптомы со стороны ЦНС, как правило, обратимы в течение от нескольких дней до нескольких недель после прекращения применения метронидазола.

Во время лечения метронидазолом раствором для инъекций могут появиться симптомы кандидозной инфекции.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, метронидазол и метаболиты эффективно удаляются в течение восьмичасового периода диализа. Метронидазол следует повторно вводить сразу после гемодиализа.

Пациенты должны быть предупреждены, что при применении метронидазола может потемнеть моча.

Из-за недостаточных данных относительно риска мутагенности у человека решение о назначении длительного применения метронидазола должно быть тщательно взвешено.

Дополнительная информация о некоторых вспомогательных веществах

В 100 мл раствора метронидазола содержится 13,27 ммоль (305,21 мг) натрия. Данное количество натрия эквивалентно 15,26 % от максимального ежедневного потребления 2 г натрия для взрослых, рекомендованного ВОЗ.

Это нужно учитывать при применении данного лекарственного препарата пациентам, находящимся на контролируемой натриевой диете или принимающим кортикостероиды, пациентам предрасположенным к отекам, что приводит к ложно уменьшенным значениям.

Другие препараты и МЕТРОНИДАЗОЛ

Сообщите своему врачу или медсестре, если Вы принимаете или недавно принимали какие-либо другие лекарства, в том числе отпускаемые без рецепта.

Лекарственные препараты, совместное применение с которыми противопоказано

Алкоголь

При совместном применении возможен антабусный эффект (жар, покраснение, рвота, тахикардия). Избегайте употребления алкогольных напитков и лекарственных препаратов, содержащих алкоголь. Примите во внимание период полного выведения лекарственных препаратов, учитывая период их полувыведения, прежде чем принимать алкогольные напитки или содержащие алкоголь лекарственные препараты.

Бусульфам

С бусульфамом в больших дозах: возможно удвоение концентрации бусульфана при совместном применении с метронидазолом, которое может привести к повышенному риску серьезной токсичности бусульфана, такой как синдром синусоидальной обструкции, желудочно-кишечный мукозит и вено-окклюзионная болезнь печени. Метронидазол не следует применять одновременно с бусульфамом, если только польза не перевешивает риск. Если нет доступных терапевтических альтернатив метронидазолу, и применение бусульфана необходимо с медицинской точки зрения, рекомендуется частый мониторинг концентрации бусульфана в плазме крови и соответствующая коррекция дозы бусульфана.

Дисульфирам

Риск эпизодов острого психоза или спутанности сознания; **обратимы, когда совместное** применение с метронидазолом прекращается.

Не следует применять метронидазол для лечения пациентов, которые принимали дисульфирам в течение последних двух недель.

Лекарственные препараты, совместное применение с которыми требует соблюдения осторожности

Лекарственные препараты, которые усиливают активность энзимов CYP450 в печени

Возможно уменьшение концентрации метронидазола в плазме за счет увеличения метаболизма в печени индуктором ферментов.

Одновременное введение лекарств, индуцирующих активность микросомальных ферментов печени, таких как фенитоин или фенобарбитал, может ускорить элиминацию метронидазола и поэтому уменьшить его эффективность.

Рекомендуется клиническое наблюдение и возможная корректировка дозы метронидазола во время лечения индуктором и после отмены.

Лекарственные препараты, которые ингибируют ферменты CYP450

Одновременное применение лекарственных препаратов, снижающих активность микросомальных ферментов печени, таких как циметидин, может уменьшить метаболизм и плазменный клиренс метронидазола, приводя к увеличению концентрации в сыворотке и токсичности метронидазола.

Субстраты цитохрома P450 3A4 (CYP3A4)

Одновременное применение метронидазола и субстратов CYP3A4 (например, амиодарон, такролимус, циклоспорин, карбамазепин, фенитоин и хинидин) могут увеличить уровни соответствующего CYP3A4-субстрата в плазме крови. Рекомендуется мониторинг концентрации субстратов CYP3A4 в плазме, креатинина - при совместном применении метронидазола и циклоспорина, такролимуса. Расширение интервала QT и torsade de pointes были связаны с совместным применением метронидазола и амиодарона. Рекомендуется регулярный контроль ЭКГ. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, как только они замечают признаки torsades de pointes, такие как сонливость, сердцебиение или обморок.

Рифампицин

Уменьшение концентрации метронидазола в плазме путем увеличения его печеночного метаболизма при совместном применении с рифампицином.

Рекомендуется клиническое наблюдение и возможная корректировка дозы метронидазола во время и после прекращения применения рифампицина.

Литий

Увеличение концентрации лития, которая может достигать токсических значений с признаками передозировки лития. Есть доказательства того, что возможно повреждение почек при сопутствующем применении лития. Поэтому перед назначением метронидазола литий следует отменить или уменьшить его дозу.

Рекомендуется строгий мониторинг концентрации лития, креатинина и электролитов в крови и возможная коррекция дозы лития.

Векуроний (недеполяризующий кураремиметик): метронидазол может потенцировать эффекты векурония.

Лекарственные препараты, взаимодействие с которыми следует принимать во внимание при совместном применении

Фторурацил (с экстраполяцией - тегафур и капецитабин)

Повышенная токсичность фторурацила за счет уменьшения его клиренса.

Холестирамин: может задерживать или уменьшать абсорбцию метронидазола.

Микофенолата мофетил

Такие вещества, как антибиотики, которые изменяют желудочно-кишечную флору, могут изменять биодоступность при пероральном приеме лекарственных препаратов микофеноловой кислоты. Рекомендуется клинический мониторинг и лабораторный

контроль в отношении снижения иммуносупрессивного эффекта мифофеноловой кислоты при одновременном лечении с антиинфекционными лекарственными препаратами.

Другие антибиотики

Имеются данные об умеренных эквиотических (синергетических) реакциях метронидазола с такими антибиотиками, как тетрациклин, спирамицин, клиндамицин, ацилуреидо-пенициллин и рифампицин.

Налидиксовая кислота и метронидазол проявляют явный синергетический эффект.

Об антагонистических эффектах не известно. В исследованиях на животных не выявлено антагонизма между метронидазолом и новобиоцином, цефалексином, хлорамфениколом, рифампицином, налидиксовой кислотой, котримоксазолом.

Частые проблемы дисбаланса МНО:

Сообщалось о случаях повышенной активности пероральных антикоагулянтов (варфарин и другие пероральные антикоагулянты, производные кумарина) и риске кровоизлияний у пациентов, получавших антибиотики. Инфекционный или воспалительный контекст, возраст и общее состояние пациента являются факторами риска. В этих обстоятельствах трудно различить роль инфекционной патологии и лечения ее при возникновении дисбаланса МНО. Тем не менее, некоторые классы антибиотиков принимают в этом более активное участие: они включают фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, котримаксазол и некоторые цефалоспорины.

Рекомендуется чаще контролировать протромбиновое время и МНО. Доза пероральных антикоагулянтов должна быть скорректирована во время лечения метронидазолом и в течение 8 дней после отмены.

Влияние на лабораторные исследования:

Метронидазол может иммобилизовать трепонему и, следовательно, привести к ложноположительным результатам теста Нельсона.

Метронидазол может вмешиваться в определения некоторых биохимических показателей в сыворотке крови, таких как аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), триглицериды и гексокиназа глюкозы.

Метронидазол вызывает увеличение поглощения ультрафиолета при 340 нм, что приводит к ложному уменьшенным значениям.

Дети

Данных по ограничению применения лекарственного препарата у детей нет. Режим корректируется в зависимости от лабораторных показателей и массы тела ребенка.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Беременность

Исследования на животных не показали какого-либо тератогенного эффекта. В отсутствие тератогенных эффектов у животных врожденные аномалии у человека не ожидаются. Однако неограниченное применение нитроимидазолов у матери может быть связано с канцерогенным или мутагенным риском для плода или новорожденного ребенка. Поэтому метронидазол абсолютно противопоказан в первом триместре беременности и его не следует назначать во время беременности, если только нет явной необходимости.

Лактация

Поскольку метронидазол попадает в грудное молоко, избегайте применения этого лекарственного препарата во время кормления грудью. Из-за потенциала онкогенности, установленного для метронидазола, в исследованиях у мышей и крыс, грудное вскармливание следует прекратить во время лечения метронидазолом или прекратить применение лекарственного препарата, учитывая важность лечения для матери и грудного вскармливания для ребенка.

Даже после окончания лечения из-за длительного периода полувыведения метронидазола не следует кормить грудью, по крайней мере, еще 2-3 дня.

Влияние на фертильность

Отсутствуют клинические данные, касающиеся влияния метронидазола на фертильность. Исследования на животных продемонстрировали неблагоприятное воздействие на мужскую репродуктивную систему, которое полностью или частично обратимо после отмены лечения.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Хотя условия введения лекарственного препарата не очень совместимы с управлением транспортными средствами и работой с механизмами, пациенты должны быть предупреждены о потенциальном риске головокружения, спутанности сознания, галлюцинаций, судорог или нарушений зрения и им следует рекомендовать, чтобы они не управляли транспортными средствами и не работали с другими механизмами, если наблюдаются такие нарушения.

3. Применение препарата МЕТРОНИДАЗОЛ

Препарат МЕТРОНИДАЗОЛ предназначен для внутривенного введения.

Введение препарата должно осуществляться квалифицированным медицинским персоналом в полном соответствии с рекомендациями врача.

Подходящую Вам дозу препарата в зависимости от Вашей массы тела и общего состояния определит лечащий врач.

Если Вы получили препарата МЕТРОНИДАЗОЛ больше, чем следовало

МЕТРОНИДАЗОЛ применяется только в условиях стационара, дозу препарата тщательно контролирует Ваш лечащий врач, поэтому маловероятно, что Вы получите слишком высокую дозу. Тем не менее если Вы считаете, что Вам ввели слишком много препарата МЕТРОНИДАЗОЛ, сообщите своему врачу или медсестре.

Симптомы ограничиваются тошнотой, рвотой, нейротоксическими эффектами, включая атаксию, спутанность сознания, дезориентацию, судороги и периферическую невропатию.

При появлении этих симптомов немедленно обратитесь к врачу или медсестре.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Тяжелые побочные эффекты чаще возникают при высоких дозах или длительном лечении. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота и нарушения вкуса. При длительном применении имеется риск развития невропатий.

Нежелательные побочные реакции, зарегистрированные в результате клинических исследований и постмаркетингового фармаконадзора за метронидазолом, представлены в соответствии с системно-органными классами и частотой встречаемости.

Часто - $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто - $\geq 1/1,000$ $< 1/100$; редко - $\geq 1/10,000$ $< 1/1,000$; очень редко - $< 1/10,000$; частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Инфекции и инвазии:

Редко: суперинфекции *Candida* в области половых органов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: лейкопения и гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз и апластическая анемия.

Поэтому при длительном применении рекомендуются регулярные анализы крови.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: реакции гиперчувствительности легкой или средней степени тяжести, такие как зуд, крапивница, мультиформная эритема, ангионевротический отек и лекарственная лихорадка.

Редко: реакция Яриша-Герксхаймера.

Очень редко: тяжелые реакции острой системной гиперчувствительности: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Частота неизвестна: анорексия.

Психические нарушения:

Нечасто: психотические расстройства с паранойей и/или делирием, которые могут сопровождаться суицидальными мыслями или действиями; галлюцинации, состояния спутанности сознания, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница.

Во время терапии высокими дозами метронидазола и/или пролонгированной терапии - сенсорная невропатия (например, глухота, боль, ощущение покалывания в конечностях) и преходящие эпилептические припадки. В большинстве случаев невропатия исчезает после уменьшения дозы или прекращения лечения.

Очень редко: асептический менингит, энцефалопатия (например, спутанность сознания, лихорадка, головная боль, паралич, светочувствительность, двигательные расстройства, ригидность затылочных мышц) и подострый синдром поражения мозжечка (например, атаксия, дизартрия, нарушение походки, нистагм и тремор), обычно исчезают после уменьшения дозы или прекращения лечения (см. раздел «Меры предосторожности»).

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто: преходящие нарушения зрения, такие как помутнение зрения, диплопия, миопия, снижение остроты зрения, изменение цветового зрения.

Частота неизвестна: глазодвигательные нарушения, невропатия/неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны сердца:

Частота неизвестна: тахикардия, сердцебиения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Частота неизвестна: одышка.

Желудочно-кишечные нарушения:

Нечасто: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, глоссит, стоматит, горечь и сухость во рту, металлический привкус, тяжесть в желудке, боли в животе, изменение цвета или внешнего вида языка, нарушения вкуса.

Очень редко: может возникнуть тяжелая и постоянная диарея во время или после терапии, псевдомембранозный энтероколит (в большинстве случаев связан с *Clostridium difficile*), который может быть опасным для жизни (см. раздел «Меры предосторожности»).

Частота неизвестна: транзиторный панкреатит, исчезающий после отмены лекарственного препарата.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза).

Очень редко: острое нарушение функции печени цитолитической (иногда желтушной), холестатической или смешанной природы, желтуха, которая исчезает после отмены лекарственного препарата. Зарегистрированы отдельные случаи гепатоцеллюлярной недостаточности, при которых требовалась трансплантация печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: сыпь, покраснение кожи, фиксированная пигментная эритема, гипергидроз.

Очень редко: острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Нечасто: миалгия, артралгия, мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: красно-коричневая моча (вызванная метаболитом метронидазола).

Редко: дизурия, цистит, недержание мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы:

Частота неизвестна: диспареуния.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто: флебит, тромбофлебит.

Редко: чувство слабости, разбитости, отек лица, периферические отеки, боль в груди, озноб.

Известно, что у пациентов с болезнью Крона увеличена частота желудочно-кишечных и некоторых внекишечных раковых заболеваний. В частности было несколько сообщений в медицинской литературе о раке молочной железы и толстой кишки у пациентов с болезнью Крона, которые получали лечение метронидазолом в высоких дозах в течение длительных периодов времени. Причинно-следственная связь не была установлена. Метронидазол не показан для лечения болезни Крона.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности лекарственного препарата.

5. Хранение препарата МЕТРОНИДАЗОЛ

Хранить в защищенном от света месте при температуре ниже 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не использовать по истечении срока годности.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Состав:

Действующее вещество:

Метронидазола 5 мг

Вспомогательные вещества:

Натрия дигидрофосфата дигидрата 0,75 мг

Натрия цитрата 0,49 мг

Натрия хлорида 7,4 мг

Хлористоводородной кислоты

(в виде 0,1 М раствора) до pH 4,5-5,5

Воды для инъекций до 1,0 мл

Теоретическая осмоляльность: 284 мОсмоль/кг

pH от 4,5 до 5,5

Внешний вид препарата МЕТРОНИДАЗОЛ

МЕТРОНИДАЗОЛ, раствор для инфузий, представляет собой прозрачный бесцветный или с зеленовато-желтым оттенком раствор.

Упаковка

По 100 мл в полиэтиленовых бутылках.

Для стационаров: 28 бутылок вместе с 1-2 инструкциями по медицинскому применению (листочками-вкладышами) в ящике из картона.

Условия отпуска

Для стационаров. По рецепту врача.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов»,

Республика Беларусь, 223160, Минская область, Несвижский район, с/с Несвижский,

п. Альба, ул. Советская, д. 8.

Тел. +375 (1770) 62913.

За любой информацией о препарате следует обращаться к держателю регистрационного удостоверения.

Листок-вкладыш пересмотрен:

(линия отрыва или отреза)

СЛЕДУЮЩИЕ СВЕДЕНИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Метронидазол, раствор для инфузий, представляет собой прозрачный бесцветный или с зеленовато-желтым оттенком раствор. Выпускается стерильным, апиrogenным.

Перед применением данного лекарственного препарата необходимо принять во внимание перечисленные ниже рекомендации.

Особые указания и меры предосторожности при применении

При лечении метронидазолом нельзя принимать алкогольные напитки, т.к. вследствие окисления этанола может происходить накопление альдегида. Пациентам следует рекомендовать не принимать алкоголь и лекарственные препараты, содержащие пропиленгликоль, во время терапии метронидазолом и в течение 72 часов после из-за риска дисульфирамоподобного эффекта (покраснение, тошнота, рвота, тахикардия, головная боль, спазмы в животе).

При назначении лекарственного препарата больным с нарушением функции печени следует проводить коррекцию режима дозирования из-за возможной кумуляции метронидазола в организме.

С осторожностью следует назначать лекарственный препарат пациентам склонным к появлению отеков и больным, которые получают глюкокортикостероиды.

Следует избегать одновременного приема метронидазола и непрямых антикоагулянтов, а при необходимости их совместного назначения следует тщательно контролировать протромбиновое время и установить соответствующую дозу противосвертывающего средства.

Гиперчувствительность/тяжелые реакции со стороны кожи и подкожных тканей

Могут возникать и быть опасными для жизни аллергические реакции, включая анафилактический шок. В этом случае применение метронидазола следует прекратить и провести соответствующее лечение.

Возникновение в начале лечения генерализованной фебрильной эритемы, сопровождающейся пустулами, должно вызывать подозрение на острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП); это требует прекращения лечения и является противопоказанием для любого нового введения метронидазола отдельно или в комбинации.

Случаи серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, генерализованный острый экзантематозный пустулез зарегистрированы на фоне применения метронидазола. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах, и следует проводить тщательный контроль состояния кожи.

Появление признаков или симптомов синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома Лайелла (например, прогрессирующая сыпь, часто сопровождаемая пузырьками или поражениями слизистых оболочек) или ОГЭП (генерализованная фебрильная эритема, сопровождающаяся пустулами) требует прекращения лечения и является противопоказанием к любому новому применению метронидазола.

Психические расстройства

Психотические реакции с возможным рискованным поведением для пациента могут возникнуть сразу после начала лечения, особенно в случае психических нарушений в анамнезе. В этом случае следует прекратить применение метронидазола, сообщить врачу, и незамедлительно принять необходимые терапевтические меры.

Гематологические нарушения

В случае наличия в анамнезе гематологических нарушений, лечения высокими дозами и/или длительного лечения рекомендуется проводить регулярные анализы крови, особенно контроль формулы лейкоцитов.

В случае лейкопении возможность продолжения лечения зависит от тяжести инфекции. Во время лечения метронидазолом иногда встречаются лейкопения, гранулоцитопения и очень редко агранулоцитоз и тромбоцитоз. Поэтому рекомендуются регулярные проверки анализа крови при длительном лечении метронидазолом.

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется одновременное применение метронидазола и бусульфана или дисульфирама (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение перорального метронидазола связано с психотическими реакциями у больных алкоголизмом, которые одновременно использовали дисульфирам. Метронидазол не следует применять у пациентов, которые принимали дисульфирам в течение последних двух недель.

Взаимодействие с параклиническими исследованиями

Метронидазол может иммобилизовать трепонемы и, таким образом, привести к ложным результатам теста Нельсона.

Заболевания печени

Метронидазол в основном метаболизируется в результате окисления в печени. Тяжелая печеночная недостаточность может привести к существенному ухудшению клиренса метронидазола. У пациентов с печеночной энцефалопатией могут наблюдаться значительное накопление метронидазола, и высокие концентрации метронидазола в плазме крови, способствующие развитию симптомов энцефалопатии. Поэтому таким пациентам метронидазол следует вводить с осторожностью.

При тяжелом поражении печени и нарушениях кроветворения, таких как гранулоцитопения, метронидазол следует вводить только в том случае, если ожидаемая польза перевешивает потенциальные риски.

Зарегистрированы случаи тяжелой гепатотоксичности/острой печеночной недостаточности, включая случаи, приводившие к летальному исходу с очень быстрым наступлением после начала лечения у больных с синдромом Коккейна на фоне применения лекарственных препаратов, содержащих метронидазол для системного применения. В этой группе метронидазол следует применять после тщательной оценки риска и пользы, и только если нет альтернативного лечения. Печеночные функциональные пробы должны выполняться непосредственно до, во время и после лечения, пока функция печени не будет в нормальных пределах или не восстановится до начальных значений. Если во время лечения печеночные пробы заметно повышаются, лекарственный препарат следует отменить.

Рекомендуется информировать пациентов с синдромом Коккейна немедленно прекратить применение метронидазола и сообщать своим врачам о любых признаках потенциального повреждения печени, таких как боль в животе, тошнота, изменение цвета мочи, стула или желтуха.

При почечной недостаточности период полувыведения метронидазола остается неизменным, следовательно, снижение дозы метронидазола не требуется. Однако у этих пациентов могут накапливаться метаболиты метронидазола. Клиническое значение этого в настоящее время не известно.

Тяжелая постоянная диарея, возникающая во время лечения метронидазолом или возникновение ее в последующие недели после прекращения терапии, может быть связана с псевдомембранозным энтероколитом (в большинстве случаев с *Clostridium difficile*), который может быть опасен для жизни. В этом случае лечение метронидазолом должно быть немедленно прекращено и назначено соответствующее лечение. Не следует применять лекарственные препараты, которые подавляют перистальтику кишечника.

Заболевания ЦНС

При применении метронидазола более 10 дней рекомендуется регулярный клинический и лабораторный мониторинг (особенно лейкоцитов).

Пациенты должны быть обследованы на побочные реакции, такие как периферическая или центральная нейропатия (например, парестезии конечностей, атаксия, дизартрия, головокружение, судорожные эпилептические припадки). При использовании метронидазола были зарегистрированы случаи асептического менингита. Наблюдаемые поражения чаще всего локализуются в мозжечке (особенно в зубчатом ядре) и в мозолистом теле. Сообщалось об исключительных случаях фатального поражения центральной нервной системы.

В случае асептического менингита на фоне применения метронидазола, повторное введение нежелательно или должно быть предметом оценки риска и пользы в случае серьезной инфекции.

Метронидазол следует с осторожностью применять у пациентов с активным хроническим или тяжелым заболеванием периферической и центральной нервной системы в связи с риском развития неврологических осложнений. Симптомы могут возникнуть через несколько часов после использования лекарственного препарата, в течение лечения либо после его прекращения. Появление аномальных неврологических симптомов требует скорейшей оценки соотношения польза / риск для определения возможности продолжения терапии. Симптомы со стороны ЦНС, как правило, обратимы в течение от нескольких дней до нескольких недель после прекращения применения метронидазола.

Во время лечения метронидазолом раствором для инъекций могут появиться симптомы кандидозной инфекции.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, метронидазол и метаболиты эффективно удаляются в течение восьмичасового периода диализа. Метронидазол следует повторно вводить сразу после гемодиализа.

Пациенты должны быть предупреждены, что при применении метронидазола может потемнеть моча.

Из-за недостаточных данных относительно риска мутагенности у человека решение о назначении длительного применения метронидазола должно быть тщательно взвешено.

Дополнительная информация о некоторых вспомогательных веществах

В 100 мл раствора метронидазола содержится 13,27 ммоль (305,21 мг) натрия. Данное количество натрия эквивалентно 15,26 % от максимального ежедневного потребления 2 г натрия для взрослых, рекомендованного ВОЗ.

Это нужно учитывать при применении данного лекарственного препарата пациентам, находящимся на контролируемой натриевой диете или принимающим кортикостероиды, пациентам предрасположенным к отекам, что приводит к ложно уменьшенным значениям.

Режим дозирования и способ применения

Внутривенное введение метронидазола показано при тяжелом течении инфекций, а также при отсутствии возможности приема лекарственного препарата внутрь.

Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами.

Взрослые и дети старше 12 лет: 1-1,5 г в сутки, разделенные на 2 или 3 внутривенные инфузии.

Альтернативные схемы:

- для пациента с массой тела приблизительно 70 кг: метронидазол 1,5 г один раз в сутки в течение не менее 60 минут или 500 мг 3 раза в день в виде медленной внутривенной инфузии со скоростью не более 5 мл (соответствует 25 мг метронидазола) в минуту, что соответствует 22,5 мг метронидазола/кг массы тела/сутки;
- нагрузочная доза: 15 мг/кг внутривенно в течение не менее часа (около 1 г для пациента с массой 70 кг); поддерживающая доза: 7,5 мг/кг внутривенно в течение не менее часа каждые 6 часов (приблизительно 500 мг для взрослого с массой тела 70 кг). Первая поддерживающая доза должна вводиться через шесть часов после начала введения нагрузочной дозы.

Парентеральная терапия может быть изменена на пероральный прием метронидазола, когда этого требуют условия, на основе оценки тяжести течения заболевания и реакции пациента на лечение. Обычная пероральная доза для взрослых составляет 7,5 мг/кг каждые шесть часов (приблизительно 500 мг для взрослого 70 кг).

Максимальная суточная доза - не более 4 г.

Обычная продолжительность терапии составляет от 7 до 10 дней; однако инфекции костей и суставов, нижних дыхательных путей и эндокарда могут потребовать более длительного лечения.

Ограничение срока применения необходимо из-за риска повреждения половых клеток человека и наличия онкогенного потенциала, который наблюдался в экспериментальных исследованиях на животных.

Дети в возрасте > 8 недель до 12 лет

Обычная суточная доза составляет 20-30 мг/кг массы тела/сутки в виде разовой дозы или делится на 7,5 мг/кг массы тела каждые 8 часов. Суточная доза может быть увеличена до 40 мг/кг массы тела, в зависимости от тяжести инфекции.

Продолжительность лечения обычно составляет 7 дней.

Дети в возрасте до 8 недель

15 мг/кг массы тела в виде однократной дозы или разделенной на однократные дозы по 7,5 мг/кг массы тела каждые 12 часов.

У новорожденных с гестационным возрастом < 40 недель возможно накопление метронидазола в течение первой недели жизни, поэтому рекомендуется контролировать концентрацию метронидазола в сыворотке крови после первых дней терапии.

Амебиаз

Взрослые: 1,5 г в сутки (500 мг три раза в день в виде внутривенной инфузии).

Дети: 30-50 мг/кг/сутки, разделенные на 3 раза (но не более 2,4 г/сутки) 5-10 дней.

Профилактика послеоперационных инфекций в хирургии

Антибиотикопрофилактика должна быть кратковременной, обычно ограничена интраоперационным периодом, иногда в течение 24 часов, но не более 48 часов.

Взрослые и дети старше 12 лет: за 30-60 минут до начала операции внутривенно вводят разовую дозу 1-1,5 г.

Альтернативные схемы:

- 500 мг непосредственно перед, во время или после операции, затем 500 мг через 8 и 16 часов;

- 15 мг/кг вводится в течение 30-60 минут и завершается примерно за час до операции; с последующим введением 7,5 мг/кг в течение 30-60 минут через 6 и 12 часов после начальной дозы.

Дети до 12 лет: за 30-120 минут до начала операции внутривенно вводят разовую дозу 20-40 мг/кг.

Новорожденные с гестационным возрастом < 40 недель: 10 мг/кг массы тела в виде однократной дозы перед операцией.

Пациенты с нарушениями функции почек

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется, поскольку период полувыведения существенно не изменяется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией заболевания почек метронидазол и его метаболиты могут значительно накапливаться из-за снижения экскреции с мочой у этих пациентов. Мониторинг побочных эффектов, связанных с метронидазолом, рекомендуется при введении препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или конечной стадией заболевания почек, которые не проходят гемодиализ.

Гемодиализ удаляет значительные количества метронидазола и его метаболитов из системной циркуляции. Клиренс метронидазола будет зависеть от типа диализной мембраны, продолжительности сеанса диализа и других факторов. Если применение

метронидазола нельзя отделить от сеанса гемодиализа, следует **добавить дозу** метронидазола после сеанса гемодиализа в зависимости от **клинической ситуации** пациента.

У пациентов с почечной недостаточностью, подвергающихся прерывистому перитонеальному диализу или постоянному амбулаторному перитонеальному диализу, нет необходимости в регулярной коррекции дозы метронидазола. Однако может быть необходимо уменьшение дозы при обнаружении чрезмерных концентраций метаболитов.

Пациенты с нарушениями функции печени

В связи с увеличением периода элиминации метронидазола при тяжелой печеночной недостаточности рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом с регулярным контролем концентрации в крови.

Суточная доза метронидазола должна быть уменьшена до 50 %-одной трети и может применяться один раз в день.

Для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, изменение дозы не требуется, но эти пациенты должны контролироваться в отношении нежелательных реакций, связанных с метронидазолом.

Пожилые пациенты

Следует соблюдать осторожность при использовании лекарственного препарата у пожилых пациентов, особенно в высоких дозах, хотя информация о необходимости коррекции дозы ограничена.

Способ применения

Медленная внутривенная инфузия со скоростью не более 5 мл/минуту в течение 20-60 минут.

Раствор метронидазола следует вводить внутривенно медленно только путем капельной инфузии, либо в виде непрерывной, либо прерывистой инфузии.

Не следует смешивать метронидазол с другими лекарственными препаратами в одной инфузионной системе.

Если одновременно используется введение других внутривенных жидкостей, введение первичного раствора должно быть прекращено во время инфузии метронидазола.

Не применяйте оборудование, содержащее алюминий (например, иглы, канюли), которое может вступить в контакт с лекарственным раствором, из-за риска преципитации.

Известно, что раствор метронидазола несовместим с азтреонамом, цефамандола нафатом, цефокситином, пенициллином G (но этот список неполный).

Пожалуйста, за дополнительной информацией обратитесь к ОХЛП (общей характеристике лекарственного препарата).

Держатель регистрационного удостоверения и производитель:

ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов»,

Республика Беларусь, 223160, Минская область, Несвижский район, с/с Несвижский,

п. Альба, ул. Советская, д. 8.

Тел. +375 (1770) 62913.