

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

МЕТРОНИДАЗОЛ 5 мг/мл, раствор для инфузий

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

100 мл раствора содержат действующее вещество метронидазол — 500 мг.

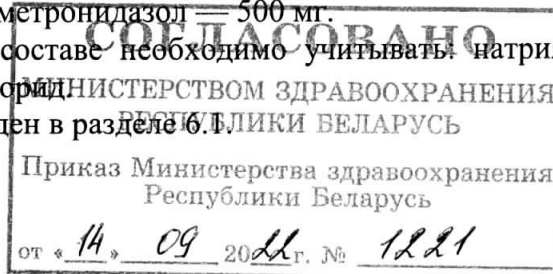
Вспомогательные вещества, наличие которых в составе необходимо учитывать: натрия дигидрофосфат дигидрат, натрия цитрат, натрия хлорид.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для инфузий.

Прозрачный бесцветный или с желтовато-зеленоватым оттенком раствор.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Для лечения инфекций у взрослых и детей, вызванных чувствительными к метронидазолу микроорганизмами, в случае необходимости внутривенного применения (тяжелое течение инфекций) или отсутствия возможности перорального приема.

Показания к применению метронидазола включают:

- инфекции желудочно-кишечного тракта, хирургические вмешательства на толстой кишке, перитонит, гнойные осложнения в тазовой области (абсцесс, флегмона);
- инфекции женских половых путей (например, после гистерэктомии и других гинекологических вмешательств);
- послеродовая лихорадка;
- сепсис, особенно если источником инфекции являются желудочно-кишечный тракт или органы малого таза;
- некротизирующая пневмония;
- абсцесс мозга;
- остеомиелит;
- эндокардит;
- тяжелые инфекции, вызванные анаэробными микроорганизмами;
- установленный перитонит, поддиафрагмальный или тазовый абсцесс либо подозрение на них;
- профилактика послеоперационных инфекционных осложнений при выполнении хирургических вмешательств, сопряженных с высоким риском контаминации анаэробными микроорганизмами из желудочно-кишечного тракта, женских половых путей или ротоглотки.

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по применению антибактериальных препаратов.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

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

**Режим дозирования**

Для взрослых и детей старше 12 лет разовая доза составляет 500 мг, скорость внутривенного непрерывного (струйного) или капельного введения — 5 мл в минуту. Интервал между введениями — 8 часов. Длительность курса лечения определяется индивидуально. Максимальная суточная доза — не более 4 г. По показаниям, в зависимости от характера

05 11 Б-2016



инфекции, осуществляют переход на поддерживающую терапию пероральными формами метронидазола.

Для профилактики анаэробной инфекции при абдоминальных оперативных вмешательствах (особенно на толстом кишечнике) и гинекологических операциях назначают:

- взрослым: 500 мг незадолго до операции и затем каждые 8 часов, с последующим по возможности ранним переходом на прием лекарственного препарата внутрь;
- детям до 12 лет: 20-30 мг/кг в одной дозе за 1-2 часа до операции;
- новорожденным со сроком гестации до 40 недель: 10 мг/кг массы тела в виде однократной дозы до операции.

Для лечения установленной анаэробной инфекции внутривенно, если симптомы пациента исключают возможность пероральной терапии, назначают:

- взрослым: 500 мг каждые 8 часов;
- детям от 8 недель до 12 лет: обычная суточная доза составляет 20-30 мг/кг в виде разовой дозы или разделить по 7,5 мг/кг каждые 8 часов. Суточная доза может быть увеличена до 40 мг/кг, в зависимости от тяжести инфекции. Длительность лечения обычно 7 дней;
- детям до 8-недельного возраста: 15 мг/кг в виде разовой дозы ежедневно или разделить на 7,5 мг/кг каждые 12 часов.

У новорожденных со сроком гестации до 40 недель накопление метронидазола может произойти в течение первой недели жизни, поэтому предпочтительно проводить Мониторинг концентрации метронидазола в сыворотке крови в течение нескольких дней терапии.

#### **Особые группы пациентов**

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек метронидазол выводится преимущественно с желчью. Коррекция дозы не требуется.

Пациентам с почечной недостаточностью, находящимся на интермиттирующем перитонеальном диализе или постоянном амбулаторном перитонеальном диализе, коррекция дозы не требуется.

Пациентам, находящимся на гемодиализе, после завершения сеанса диализа необходимо ввести препарат повторно.

##### *Пациенты с тяжелым нарушением функции печени*

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени выведение метронидазола из организма происходит значительно медленнее, в связи с чем им необходим регулярный контроль его концентрации в сыворотке крови. Дозу препарата следует уменьшить до одной трети и вводить один раз в день.

##### *Пациенты пожилого возраста*

Несмотря на то, что данные о коррекции дозы у пожилых пациентов ограничены, применение метронидазола, особенно в высоких дозах, требует осторожности.

#### **Способ применения**

Внутривенно капельно со скоростью 5 мл/мин (не более 100 мл за 20 мин).

Метронидазол не рекомендуется смешивать с другими лекарственными препаратами. Возможно одновременное введение других антибиотиков при условии использования отдельной инфузионной системы.

##### *Продолжительность терапии*

Продолжительность терапии метронидазолом не должна превышать 7-10 дней. В отдельных случаях, в зависимости от клинической и бактериологической эффективности лечения, может быть принято решение о продлении терапии, например, для санации очагов инфекции, которые нельзя дренировать или образовавшихся в результате повторной эндогенной контаминации анаэробными патогенами из кишечника, ротоглотки или половых путей. Повторение терапии возможно лишь в редчайших случаях. Ограничение длительности

05.11.2016

терапии необходимо ввиду потенциального негативного воздействия метронидазола на половые клетки человека и ввиду того, что исследования на животных показали увеличение частоты некоторых опухолей.



#### 4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу, другим производным нитроимидазола или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1;
- лейкопения, агранулоцитоз, нейтропения;
- органические поражения ЦНС;
- одновременное применение с дисульфирамом. Не вводить метронидазол пациентам, которые принимали дисульфирам в течение последних двух недель;
- употребление алкоголя (включая прерывистое) или продуктов, содержащих пропиленгликоль, во время и не менее трех дней после терапии метронидазолом;
- первый триместр беременности.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Метронидазол не оказывает прямого эффекта на аэробные бактерии и факультативные анаэробы.

В случае применения метронидазола более 10 дней необходим тщательный клинический мониторинг и лабораторный контроль.

Инфекция, вызванная гонококками, может сохраняться после элиминации *Trichomonas vaginalis*.

Метронидазол в основном метаболизируется в печени путем окисления. Тяжелое нарушение функции печени может приводить к выраженному снижению клиренса метронидазола. У пациентов с печеночной энцефалопатией возможно значительное накопление метронидазола, а высокая концентрация метронидазола в плазме крови может способствовать развитию симптомов энцефалопатии. В связи с этим, метронидазол следует с осторожностью применять для лечения пациентов с нарушением функции печени (см. раздел 4.2).

Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени или нарушениями гемопоэза, такими как гранулоцитопения, метронидазол следует назначать только в том случае, если ожидаемая польза явно превышает потенциальные риски.

Имеются сообщения о развитии тяжелой гепатотоксичности/острой печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом, через короткое время после системного введения препаратов, содержащих метронидазол, пациентам с синдромом Коккейна. В этой группе пациентов метронидазол следует использовать только после тщательной оценки соотношения польза – риск и только в случае невозможности применения альтернативной терапии. Необходимо контролировать показатели функции печени непосредственно перед началом терапии метронидазолом, на ее протяжении и после ее окончания до нормализации показателей или возвращения их к исходному уровню. В случае выраженного повышения уровня показателей функции печени необходимо прекратить терапию метронидазолом.

Пациентов с синдромом Коккейна следует проинформировать о необходимости немедленно сообщать врачу о появлении симптомов поражения печени и прекратить применение метронидазола.

На фоне терапии метронидазолом нечасто могут наблюдаться лейкопения, гранулоцитопения и в очень редких случаях — агранулоцитоз и тромбоцитоз. Поэтому в случае длительной терапии метронидазолом необходим регулярный контроль показателей крови.

Метронидазол следует назначать пациентам с острыми или тяжелыми хроническими заболеваниями периферической и центральной нервной системы только в том случае, если ожидаемая польза явно превышает потенциальный риск. Имеются отдельные сообщения о развитии на фоне терапии метронидазолом судорог и периферической нейропатии, проявляющейся в основном онемением и парестезией конечностей. В очень редких случаях,

0511Б-2016

особенно при длительном лечении метронидазолом в высоких дозах, МРТ выявила структурные поражения головного мозга с соответствующими симптомами (см. раздел 4.8). Прекращение лечения метронидазолом обычно приводит к уменьшению выраженности симптомов и исчезновению структурных повреждений. При наличии признаков неврологических расстройств следует немедленно пересмотреть соотношение пользы и риска от продолжения терапий.

При применении метронидазола может развиваться асептический менингит. Симптомы могут появиться в течение нескольких часов после введения дозы и обычно исчезают после прекращения терапии метронидазолом (см. раздел 4.8).

В случае развития серьезных реакций гиперчувствительности (например, анафилактического шока) следует немедленно прекратить лечение метронидазолом и принять соответствующие меры.

Тяжелая диарея, возникающая во время лечения метронидазолом или в последующие недели, может быть обусловлена псевдомембранозным колитом (в большинстве случаев вызванным *Clostridium difficile*), который может представлять угрозу для жизни (см. раздел 4.8). В этом случае следует немедленно прекратить лечение метронидазолом и принять соответствующие меры. Применение лекарственных препаратов, подавляющих перистальтику кишечника, противопоказано.

#### *Дополнительная информация о некоторых вспомогательных веществах*

Данный лекарственный препарат содержит 13,7 ммоль (315,4 мг) натрия в 100 мл, что составляет 15,77% от максимальной суточной дозы натрия, рекомендуемой ВОЗ для взрослого человека (2 г). Это следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия, и в тех случаях, когда необходимо ограничение поступления жидкости.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### *Кумарины*

При одновременном применении метронидазола и варфарина либо других кумаринов требуется коррекция дозы антикоагулянта, поскольку метронидазол усиливает его противосвертывающую активность. Метронидазол не взаимодействует с гепарином.

#### *Алкоголь*

Рекомендуется воздержаться от употребления алкоголя и алкогольсодержащих лекарственных препаратов во время терапии метронидазолом, поскольку возможно развитие дисульфирамоподобных реакций: покраснения кожи лица и шеи, тошноты, рвоты, головной боли, головокружения.

#### *Дисульфирам*

При одновременном применении метронидазола и дисульфирама возможно развитие психоза и спутанности сознания.

#### *Литий*

При одновременном применении метронидазола и препаратов лития наблюдается повышение концентрации лития в сыворотке крови, которое может приводить к развитию токсических проявлений, таких как тремор и судороги. Замедление выведения лития из организма может оказывать нефротоксический эффект. Перед началом применения метронидазола необходимо прекратить прием препаратов лития либо уменьшить дозу. При одновременном применении метронидазола и препаратов лития следует контролировать концентрацию в плазме крови лития, креатинина и электролитов.

#### *Барбитураты*

Одновременное применение барбитуратов (гексобарбитала, фенобарбитала) приводит к уменьшению периода полувыведения метронидазола до 3 ч, в результате чего снижается его эффективность.

#### *Фенитоин*

0511Б-2016

Метронидазол ингибирует метаболизм фенитоина, что приводит к увеличению его плазменной концентрации. В свою очередь, фенитоин снижает эффективность метронидазола.

#### *Циметидин*

В некоторых случаях лекарственные препараты, содержащие циметидин, могут нарушать выведение метронидазола, что приводит к повышению его сывороточной концентрации.

#### *5-фторурацил*

Метронидазол снижает клиренс 5-фторурацила, что приводит к увеличению его токсичности.

#### *Циклоспорин*

Одновременное применение циклоспорина и метронидазола может приводить к увеличению концентраций циклоспорина в сыворотке крови, в связи с чем необходим регулярный контроль сывороточной концентрации циклоспорина и креатинина.

#### *Бусульфан*

При одновременном применении бусульфана и метронидазола может повышаться плазменная концентрация бусульфана, что может привести к развитию тяжелых токсических реакций. Ввиду высокого токсического потенциала и летальных исходов, связанных с повышенным уровнем бусульфана в плазме крови, следует избегать одновременного применения метронидазола и бусульфана.

#### *Карбамазепин*

Метронидазол ингибирует метаболизм карбамазепина, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови.

#### *Такролимус*

Одновременное применение метронидазола и такролимуса сопровождается повышением уровня такролимуса в крови. Следует часто контролировать функцию почек и уровень такролимуса в крови, особенно после начала и отмены терапии метронидазолом.

#### *Амиодарон*

При одновременном применении амиодарона и метронидазола наблюдались удлинение интервала QT и тахикардия типа «пируэт», в связи с чем рекомендуется регулярный контроль ЭКГ. Следует проинформировать пациентов о необходимости обращаться к врачу при появлении таких симптомов, как сонливость, palpitation или обмороки.

#### *Микофенолата мофетил*

Антибиотики оказывают влияние на микрофлору желудочно-кишечного тракта и могут изменять биодоступность продуктов микофеноловой кислоты. В целях контроля иммуносупрессивного действия микофеноловой кислоты при одновременном применении микофенолата мофетила и метронидазола необходим тщательный мониторинг клинических и лабораторных показателей.

#### *Другие антибиотики*

Имеются сообщения об умеренном синергетическом эффекте, наблюдавшемся при одновременном применении метронидазола и других антибиотиков, таких как тетрациклин, спирамицин, клиндамицин, ацилуреидопенициллины и рифампицин. Налидиксовая кислота и метронидазол проявляют явный синергетический эффект. Антагонистических эффектов не наблюдалось. В исследованиях на животных (ED<sub>50</sub>) антагонизма метронидазола и новобиоцина, цефалексина, хлорамфеникола, рифампицина, налидиксовой кислоты и котримоксазола выявлено не было.

#### *Лабораторные показатели*

Метронидазол может влиять на результаты определения некоторых биохимических показателей. Так, при применении метронидазола определяемые значения сывороточного уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), триглицеридов и глюкозы могут быть заниженными. В исследованиях *in vitro* одновременное применение метронидазола и ампициллина,

05.11.2016

стрептомицина, гентамицина или фузидиевой кислоты не сопровождалось изменением лабораторных показателей.



#### 4.6. Фертильность, беременность и лактация

##### *Беременность*

Метронидазол проникает через плацентарный барьер. Несмотря на отсутствие достоверных данных о тератогенном или фетотоксическом действии метронидазола, в 1-м триместре беременности его следует применять только при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях. Во 2-м и 3-м триместре беременности применение метронидазола возможно после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

##### *Лактация*

Метронидазол выделяется с грудным молоком. При необходимости назначения метронидазола в период лактации следует прекратить грудное вскармливание. Кроме того, следует воздержаться от грудного вскармливания в течение 2-3 дней после завершения терапии метронидазолом ввиду его длительного периода полувыведения.

#### 4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

На фоне терапии метронидазолом могут наблюдаться сонливость, головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, судороги или преходящие нарушения зрения (см. раздел 4.8.), в связи с чем рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами. Эти реакции чаще отмечаются в начале лечения и при употреблении алкоголя во время терапии метронидазолом.

#### 4.8. Нежелательные реакции

Тяжелые нежелательные реакции чаще возникают при высоких дозах или длительном лечении.

При необходимости применения метронидазола более рекомендуемого срока для лечения хронических заболеваний следует сопоставить ожидаемую пользу от лечения с риском развития периферической нейропатии.

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются тошнота, нарушение вкуса и нейропатии при длительном применении.

Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей не отличаются от таковых у взрослых.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\,000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

| Нарушения и заболевания                            | Нежелательные реакции                                                                                                                                         | Частота     |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Инфекции и инвазии                                 | кандидозная суперинфекция половых органов                                                                                                                     | редко       |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения                                                                                                                 | нечасто     |
|                                                    | агранулоцитоз, апластическая анемия                                                                                                                           | очень редко |
| Нарушения со стороны иммунной системы              | легкие или средней тяжести реакции гиперчувствительности, такие как зуд, крапивница, мультиформная эритема, ангионевротический отек и лекарственная лихорадка | нечасто     |

0511Б-2016

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                   |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                 | тяжелые острые системные реакции гиперчувствительности: анафилактические реакции вплоть до анафилактического шока<br>синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз                                                                                                                                                    | очень редко<br>частота неизвестна |
| Нарушения метаболизма и питания                                 | анорексия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | частота неизвестна                |
| Психические нарушения                                           | галлюцинации, спутанность сознания, депрессия                                                                                                                                                                                                                                                                                         | нечасто                           |
| Нарушения со стороны нервной системы                            | головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, периферическая сенсорная нейропатия* (онемение, боль, чувство покалывания или жжения в конечностях), преходящие эпилептические припадки*                                                                                                                                       | нечасто                           |
|                                                                 | асептический менингит, энцефалопатия (спутанность сознания, лихорадка, головная боль, паралич, светочувствительность, двигательные расстройства, ригидность затылочных мышц), подострый мозжечковый синдром (атаксия, дизартрия, нарушение походки, нистагм и тремор), которые обычно проходят после снижения дозы или отмены терапии | очень редко                       |
| Нарушения со стороны органа зрения                              | нарушение зрения, диплопия, миопия                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | нечасто                           |
|                                                                 | спазм глазодвигательных мышц, оптическая нейропатия                                                                                                                                                                                                                                                                                   | частота неизвестна                |
| Желудочно-кишечные нарушения                                    | тошнота, рвота, диарея, глоссит, стоматит, дисгевзия, чувство тяжести в желудке, налет на языке                                                                                                                                                                                                                                       | нечасто                           |
|                                                                 | сильная и длительная диарея во время терапии или после нее может быть вызвана псевдомембранозным колитом (см. раздел 4.4)                                                                                                                                                                                                             | очень редко                       |
|                                                                 | панкреатит, который проходит после отмены препарата                                                                                                                                                                                                                                                                                   | частота неизвестна                |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей              | нарушение функции печени, например, повышение уровня трансаминаз или билирубина в сыворотке крови                                                                                                                                                                                                                                     | нечасто                           |
|                                                                 | холестатический гепатит, желтуха, которая проходит после отмены препарата                                                                                                                                                                                                                                                             | очень редко                       |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | миалгия, артралгия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | нечасто                           |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                | хроматурия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | нечасто                           |
|                                                                 | дизурия, цистит, недержание мочи                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | редко                             |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | флебит, тромбофлебит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | часто                             |
|                                                                 | слабость                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | редко                             |

\* — при высоких дозах или длительной терапии.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Республика Беларусь 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by <http://www.rceth.by>

#### 4.9. Передозировка

##### *Симптомы*

Тошнота, рвота, атаксия, в тяжелых случаях периферическая нейропатия и эпилептические припадки.

##### *Лечение*

Специфический антидот отсутствует. Необходимо прекратить введение метронидазола и проводить симптоматическую терапию. При необходимости метронидазол может быть эффективно удален гемодиализом.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противомикробные средства для системного применения. Производные имидазола.

Код АТХ: J01XD01.

##### *Механизм действия*

Метронидазол представляет собой противопротозойный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

##### *Связь фармакокинетики и фармакодинамики*

Эффективность метронидазола зависит от его максимальной концентрации в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) и минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для возбудителя.

##### *Механизм развития устойчивости*

Механизмы устойчивости анаэробных бактерий к метронидазолу установлены лишь частично:

- устойчивые к метронидазолу штаммы *Bacteroides* обладают детерминантами устойчивости, кодирующими нитроимидазолредуктазы, которые превращают нитроимидазолы в аминимидазолы, тем самым предотвращая образование нитрозорадикалов, ответственных за антибактериальную активность метронидазола;
- у *Helicobacter pylori* устойчивость к метронидазолу обусловлена мутациями в гене, кодирующем нитроредуктазу NADPH. Эти мутации вызывают замену аминокислот и, следовательно, потерю функции фермента. Таким образом, превращения метронидазола в реакционноспособный нитрозорадикал не происходит.

Между метронидазолом и другими производными нитроимидазола (тинидазол, орнидазол, ниморазол) существует полная перекрестная устойчивость.

##### *Предельные значения МИК*

Предельные значения МИК, которые были определены Европейским комитетом по определению чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST), приведены в

05 11 Б-2016

таблице:

| Микроорганизм                     | Чувствительный (S) | Резистентный (R) |
|-----------------------------------|--------------------|------------------|
| <i>Clostridium difficile</i> *    | ≤ 2 мг/л           | > 2 мг/л         |
| Другие грамположительные анаэробы | ≤ 4 мг/л           | > 4 мг/л         |
| <i>Helicobacter pylori</i> *      | ≤ 8 мг/л           | > 8 мг/л         |
| Грамотрицательные анаэробы        | ≤ 4 мг/л           | > 4 мг/л         |

\* — Предельные значения МИК базируются на эпидемиологических пороговых значениях (ECOFF), которые позволяют дифференцировать изоляты дикого типа и изоляты с пониженной чувствительностью.

#### Спектр активности

Бактериологическая чувствительность к антибиотикам изменяется в зависимости от региона и с течением времени. Желательно принимать во внимание локальные данные по чувствительности, особенно, если речь идет о лечении тяжелых инфекций.

#### Обычно чувствительные микроорганизмы

Грамположительные аэробы:

*Gardnerella vaginalis*

Анаэробы:

*Bacteroides fragilis*

*Clostridium difficile*

*Clostridium perfringens*\*

*Fusobacterium* spp.

*Peptoniphilus* spp.

*Peptostreptococcus* spp.

*Porphyromonas* spp.

*Prevotella* spp.

*Veillonella* spp.

Другие микроорганизмы:

*Entamoeba histolytica*

*Giardia lamblia*

*Trichomonas vaginalis*

Микроорганизмы, для которых возможно развитие приобретенной резистентности

Грамотрицательные аэробы:

*Helicobacter pylori*

Микроорганизмы, обладающие естественной устойчивостью

Все облигатные аэробные бактерии

Грамположительные микроорганизмы:

*Enterococcus* spp.

*Staphylococcus* spp.

*Streptococcus* spp.

Грамотрицательные микроорганизмы:

*Enterobacterales*

*Haemophilus* spp.

\* — только в случае аллергии на пенициллин.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### 5.2.1. Абсорбция

Данный лекарственный препарат вводится внутривенно, поэтому его биодоступность составляет 100%.

После введения в обычных дозах концентрация действующего вещества в плазме крови составляет от 10 до 30 мкг/мл. Эти концентрации, по-видимому, достаточны для

противомикробного действия препарата.

После 20-минутной внутривенной инфузии 600 мг метронидазола его средняя концентрация в сыворотке крови была равна 35,2 мкг/мл через 1 час, 33,9 мкг/мл через 4 часа и 23,7 мкг/мл через 8 часов.

#### 5.2.2. Распределение

Степень связывания метронидазола с белками плазмы крови составляет 10-20%.

Кажущийся объем распределения составляет около 36 л.

#### 5.2.3. Биотрансформация

В организме человека образуются различные метаболиты метронидазола. Основными метаболитами являются 1-(2-гидроксиэтил)-2-гидроксиметил-5-нитроимидазол («гидроксипроизводное») и 2-метил-5-нитроимидазол-1-уксусная кислота («кислый» метаболит).

#### 5.2.4. Элиминация

Около 80% введенной дозы выводится почками, при этом доля неизмененного вещества составляет менее 10%. Около 6% выводится через печень. Период полувыведения метронидазола из плазмы крови составляет около 8 ч.

#### Особые группы пациентов

##### Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек период полувыведения метронидазола увеличивается незначительно. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью период полувыведения может быть увеличен до 30 часов.

### 5.3. Данные доклинической безопасности

#### Острая токсичность

Метронидазол обладает низкой острой токсичностью: в исследованиях на мышах LD<sub>50</sub> составила 3800 мг/кг массы тела при пероральном введении, 3950 мг/кг при внутрибрюшинном введении и 1200-1500 мг/кг при внутривенном введении.

#### Токсичность при многократном введении

При введении метронидазола крысам в течение 26-80 недель нежелательных явлений не наблюдалось, только при суточных дозах 300-600 мг/кг массы тела возникала дистрофия яичек и атрофия простаты. Токсические эффекты у собак, получавших метронидазол в дозе 75 мг/кг/сутки, проявлялись в виде атаксии и тремора. В исследовании на обезьянах, в течение одного года получавших метронидазол в дозе 45, 100 или 225 мг/кг/сутки, было обнаружено зависимое от дозы увеличение дегенерации клеток печени.

При пероральном приеме в течение 8 недель минимальная токсическая доза для человека составляла 18 мг/кг/сутки. Нежелательные явления наблюдались редко и включали холестатический гепатоз и периферическую нейропатию.

#### Генотоксичность и канцерогенность

Исследования на различных видах грызунов показали, что метронидазол обладает низким канцерогенным потенциалом.

Хотя при последующем наблюдении за людьми увеличения риска развития опухолей при применении метронидазола также не было обнаружено, нельзя исключать возможный риск канцерогенности восстановленного метаболита метронидазола, который образуется бактериальной флорой и в очень небольших количествах обнаруживается в моче.

Метронидазол продемонстрировал мутагенный эффект в серии тестов на бактериях с различными системами активации. Ряд других тестов *in vitro* и *in vivo* был отрицательным.

После продолжительной терапии метронидазолом в лимфоцитах пациентов было отмечено увеличение частоты хромосомных aberrаций.

#### Репродуктивная токсичность

Эксперименты на животных показали, что введение метронидазола крысам в дозах до 200 мг/кг/сутки и кроликам в дозах до 150 мг/кг/сутки не вызывало тератогенного или эмбриотоксического эффекта.

Метронидазол проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком, где его концентрация составляет более 50% от сывороточного уровня. Безопасность применения метронидазола при беременности не установлена. В частности, имеются противоречивые сведения о его применении в 1-м триместре беременности. Некоторые исследования показали увеличение частоты пороков развития. Риск возможных долгосрочных последствий, включая канцерогенный риск, еще не выяснен.

В случае использования нитроимидазолов матерью плод или новорожденный ребенок подвержены риску развития злокачественных опухолей или повреждения генома. Достоверные сведения о негативном влиянии на эмбрион или плод отсутствуют.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Натрия дигидрофосфат дигидрат, натрия цитрат, натрия хлорид, вода для инъекций.

### **6.2. Несовместимость**

Метронидазол не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

### **6.3. Срок годности**

2 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

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

### **6.5. Характер и содержание упаковки**

По 100 мл в контейнеры полимерные для инфузионных растворов.

Каждый полимерный контейнер вместе с листком-вкладышем помещают в пакет из полимерных и комбинированных материалов.

Для стационаров: каждый полимерный контейнер помещают в пакет из полимерных и комбинированных материалов и укладывают вместе с листками-вкладышами в количестве, соответствующем числу контейнеров полимерных, в ящики из картона гофрированного по 100 контейнеров.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Контейнер полимерный с препаратом предназначен для однократного использования.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

Порядок отпуска: по рецепту.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»)

Республика Беларусь, 222603, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124, к. 3

Тел./факс: +375 (17) 373-31-90, тел.: +375 (1770) 5-93-59

E-mail: mail@pharmland.by.

За любой информацией о лекарственном препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к держателю регистрационного удостоверения.

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

21/04/856

05115-2016

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)**

Дата подтверждения регистрации: 11.03.2016

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата **МЕТРОНИДАЗОЛ** доступна в информационно коммуникационной сети интернет ([www.rceth.by](http://www.rceth.by)).