

1

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
29.05.2019 № 1194
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4079/02/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТРОНІДАЗОЛ-ДАРНИЦЯ
(METRONIDAZOLE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: metronidazole;

1 мл розчину містить метронідазолу – 5 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Похідні імідазолу. Метронідазол.
Код АТХ J01X D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Діюча речовина лікарського засобу – метронідазол – належить до групи похідних нітроімідазолу. Метронідазол здатен проникати у мікроорганізми та в анаеробних умовах 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 загибелі бактеріальних клітин.

Мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) метронідазолу встановлена Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості, точки переривання, що відділяють чутливі організми (S) від резистентних (R), такі:

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:

Чутливі види

Анаероби

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile°

Clostridium perfringens°Δ

Fusobacterium spp.°

Peptoniphilus spp.°

Peptostreptococcus spp.°

Porphyromonas spp.°

ОРИГІНАЛ

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Г. Мелер

<i>Prevotella spp.</i> <i>Veillonella spp.</i> ^o <i>Bifidobacterium</i> >>resistant (70 %) <i>Bilophila</i> <i>Eubacterium</i>
Інші мікроорганізми <i>Entamoeba histolytica</i> ^o <i>Gardnerella vaginalis</i> ^o <i>Giardia lamblia</i> ^o <i>Trichomonas vaginalis</i> ^o
Види, для яких набута чутливість може становити проблему
Грамнегативні аероби <i>Helicobacter pylori</i>
Вродженорезистентні види (всі облигатні аероби)
Грампозитивні аероби <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Actinomyces</i>
Грамнегативні аероби <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Haemophilus spp.</i>
Грампозитивні анаероби <i>Propionibacterium acnes</i>
Грамнегативні анаероби <i>Mobiluncus</i>

^o У первинній літературі наведено імовірні стандартні референтні посилання і терапевтичні рекомендації з чутливості відповідних видів.

^Δ Можна застосовувати лише пацієнтам з алергією на пеніцилін.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення метронідазол широко метаболізується у тканинах організму. Зв'язування з білками плазми крові становить менше 20 %, видимий об'єм розподілу становить 36 літрів. Виявляється у більшості тканин і рідин організму, включаючи жовч, кістки, церебральний абсцес, спинномозкову рідину, печінку, слину, сім'яну рідину і виділення з піхви, де досягаються концентрації, близькі до концентрації у плазмі крові. Також проникає через плаценту у грудне молоко у концентраціях, еквівалентних концентраціям у плазмі крові.

Метронідазол метаболізується у печінці шляхом окиснення бокових ланцюгів і утворення глюкуроніду. Його метаболіти включають продукт кислотного окиснення, гідроксильне похідне і глюкуронід. Основний метаболіт у плазмі крові – 2-гідроксиметилметронідазол, а основний метаболіт у сечі – кислотний.

Приблизно 80 % метронідазолу виводиться нирками, з них до 10 % – у незмінній формі. Невелика кількість метронідазолу виводиться через печінку. Період напіввиведення становить 8 (6–10) годин.

Ниркова недостатність затримує виділення лише незначною мірою.

При тяжких захворюваннях печінки слід очікувати на зниження плазматичного кліренсу і подовження періоду напіввиведення із плазми крові (до 30 годин).

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Y. MacL...

- інфекції центральної нервової системи (включаючи абсцес мозку, менінгіт);
- інфекції легенів і плеври (включаючи некротизуючу пневмонію, аспіраційну пневмонію, абсцес легенів);
- ендокардит;
- інфекції травного тракту і черевної порожнини (включаючи перитоніт, абсцес печінки, інфекції після операцій на товстій або прямій кишці, гнійні ураження абдомінальної або тазової порожнини);
- гінекологічні інфекції (включаючи ендометрит після гістеректомії або кесаревого розтину, пологову гарячку, септичний аборт);
- інфекції ЛОР-органів і ротової порожнини (включаючи ангіну Сімановського – Плаута – Вінсента);
- інфекції кісток і суглобів (включаючи остеомієліт);
- газова гангрена;
- септицемія з тромбофлебітом.

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

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

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до метронідазолу, інших нітроїмідазольних похідних або до інших компонентів лікарського засобу, органічні ураження центральної нервової системи, захворювання системи крові, печінкова недостатність (якщо необхідно призначити високі дози препарату).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні препарату з іншими лікарськими засобами можливі такі взаємодії:

з *аміодароном* – повідомлялося про подовження інтервалу QT і *torsades de pointes*; при одночасному застосуванні препаратів рекомендується моніторинг інтервалу QT на електрокардіограмі, а у разі появи симптомів, що можуть вказувати на *torsades de pointes*, таких як запаморочення, прискорене серцебиття або втрата свідомості, – звернутися до лікаря;

з *барбітуратами* – посилення печінкового метаболізму метронідазолу та зниження періоду його напіввиведення з плазми крові до 3 годин;

з *бусульфаном*, *карбамазепіном*, *літієм*, *фторурацилом* – підвищення концентрації останніх у плазмі крові; при одночасному застосуванні метронідазолу з солями літію слід дотримуватись обережності, оскільки під час терапії метронідазолом спостерігалися підвищені сироваткові концентрації літію. Слід уникати застосування комбінації метронідазолу з бусульфаном через потенційний ризик тяжкої токсичності і летального наслідку;

з *дисульфірамом* – стан сплутаності свідомості або навіть психотичні реакції; слід уникати застосування цієї комбінації препаратів; метронідазол не слід призначати пацієнтам, які протягом двох останніх тижнів приймали дисульфірам;

з *такролімусом* – одночасне застосування з метронідазолом може призводити до зростання концентрації такролімусу у крові. Імовірний механізм пригнічення печінкового метаболізму такролімусу відбувається за допомогою CYP 3A4. Слід часто перевіряти рівні такролімусу у крові і функцію нирок і відповідно коригувати дозування, особливо після початку відміни терапії метронідазолом пацієнтам, стабілізованим на режимі прийому такролімусу;

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



з *циклоспорином* – при одночасному лікуванні з метронідазолом існує ризик зростання сироваткових концентрацій циклоспоринолу. Необхідний частий моніторинг рівнів циклоспоринолу і креатиніну;

з *контрацептивами* – деякі антибіотики в 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 відзначатися у жінок з високим рівнем виділення стероїдних кон'югатів із жовчю. Відомі випадки неефективності пероральних контрацептивів були пов'язані із застосуванням різних антибіотиків, включаючи ампіцилін, амоксицилін, тетрацикліни, а також метронідазол;

з *мікофеноляту мофетилом* – зниження пероральної біодоступності; при одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується ретельний клінічний і лабораторний моніторинг для виявлення зменшення імуносупресивного ефекту мікофенолової кислоти;

з *похідними кумарину* – посилення антикоагулянтного ефекту похідних кумарину та підвищення ризику кровотечі внаслідок зниження деградації у печінці. У разі можливості необхідно уникати їх сумісного застосування. Рекомендується коригування дози перорального антикоагулянту під час прийому метронідазолу та протягом 8 днів після його відміни. Не було зареєстровано взаємодії з антикоагулянтами гепаринового типу. Проте антикоагулянтну активність слід постійно контролювати;

з *фенітоїном* – пригнічення печінкового метаболізму фенітоїну та зниження його плазмової концентрації, а також зниження ефективності метронідазолу;

з *примідоном* – прискорює метаболізм метронідазолу, призводить до зниження концентрації у плазмі крові;

з *циметидином* – збільшення концентрації у плазмі крові метронідазолу через зменшення його виведення;

вплив на параклінічні тести: метронідазол може іммобілізувати трепонеми, а це призводить до хибнопозитивного тесту Нельсона.

Метронідазол інгібує алкогольдегідрогеназу та інші ферменти, які окиснюють етанол.

Під час терапії метронідазолом слід уникати вживання алкогольних напоїв і принаймні 48 годин після закінчення лікування, через можливість розвитку побічних реакцій, таких як запаморочення і нудота (дисульфірамоподібний ефект).

Особливості застосування.

Пацієнтам з тяжкими ураженнями печінки, порушеним гемопоезом (включаючи гранулоцитопенію), з активними або хронічними тяжкими розладами периферичної або центральної нервової системи препарат застосовувати лише у випадку, коли очікувана користь переважає потенційний ризик.

Під час застосування лікарського засобу можливий розвиток конвульсивних нападів та периферичної нейропатії, що характеризувалась онімінням або парестезією кінцівок.

У разі появи неврологічних ознак слід терміново провести оцінку співвідношення користь/ризик для продовження терапії метронідазолом.

Лікування лікарським засобом може супроводжуватися появою тяжких реакцій гіперчутливості (включаючи анафілактичний шок). У разі розвитку таких реакцій слід припинити застосування лікарського засобу та розпочати загальну невідкладну терапію.

Тяжка персистуюча діарея, розвиток якої можливий 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 лікування. Під час лікування метронідазолом не слід застосовувати препарати, що пригнічують перистальтику кишечника.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

[Handwritten signatures]

Тривала терапія метронідазолом може призвести до порушення гемопоєзу через пригнічення функції кісткового мозку. Його прояви наведені у розділі «Побічні реакції». Під час тривалого застосування лікарського засобу слід ретельно контролювати формулу крові.

Якщо розвивається лейкопенія, лікування слід продовжити лише у випадку, якщо очікувана користь значно переважає потенційну небезпеку.

Тривалість лікування метронідазолом або препаратами, що містять інші нітроїмідазоли, не повинна перевищувати 10 днів.

Лише в особливих випадках за нагальної потреби період лікування можна продовжити у супроводі відповідного клінічного і лабораторного моніторингу. Повторну терапію слід максимально обмежити до окремих випадків. Слід чітко дотримуватися цих обмежень, оскільки не можна виключати можливої мутагенної активності метронідазолу через підвищення частоти розвитку певних пухлин, що було зафіксовано у дослідженнях на тваринах.

Метронідазол може впливати на результати ензиматично-спектрофотометричного визначення аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази, тригліцеридів і глюкозогексокінази, знижуючи їх значення (можливо, до нуля).

Метронідазол може впливати на визначення печінкових ензимів при вимірюванні NADH методом постійного потоку, що базується на визначенні кінцевої точки зниження відновленого NADH. Можуть відзначатися незвично низькі концентрації печінкових ензимів, включаючи нульові значення.

Лікарський засіб придатний лише для одноразового використання. Невикористані залишки слід утилізувати.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить сполуки натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування метронідазолу у період вагітності вивчена недостатньо. Зокрема, повідомлення про його застосування суперечливі. Деякі дослідження виявили підвищення частоти вад розвитку. У дослідженнях на тваринах не виявлено тератогенних ефектів метронідазолу.

Протягом I триместру метронідазол слід застосовувати лише для лікування тяжких інфекцій, що загрожують життю, у разі відсутності безпечної альтернативи.

У II і III триместрах метронідазол можна також застосовувати для лікування інших інфекцій (наприклад, трихомоніаз), якщо очікувана користь для матері явно переважає можливий ризик для плода, проте в цих ситуаціях не слід використовувати короткі режими з високим дозуванням.

Оскільки метронідазол проникає у грудне молоко, під час лікування слід припинити годування груддю. Годування поновлювати не раніше ніж через 2–3 дні після закінчення терапії, оскільки метронідазол має подовжений період напіввиведення.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтів слід попереджати про можливість появи сонливості, запаморочення, сплутаності свідомості, галюцинацій, судом або тимчасових розладів зору, що може погіршувати здатність керувати автотранспортом і механізмами. Цей вплив здебільшого проявляється на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати у вигляді повільної внутрішньовенної інфузії (тобто максимум 100 мл протягом щонайменше 20 хвилин, зазвичай протягом 1 години).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Handwritten signatures

Препарат 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, які призначають одночасно, слід вводити окремо.

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

Слід дотримуватися наведених нижче вказівок щодо дозування препарату.

Лікування.

Дорослим та дітям віком від 12 років.

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

Діти віком від 2 до 12 років.

Звичайна доза препарату становить 7–10 мг/кг маси тіла кожні 8 годин, що відповідає добовій дозі 20–30 мг/кг маси тіла.

Пацієнтам з нирковою недостатністю.

Відсутня необхідність у корекції дози препарату (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнтам з печінковою недостатністю.

Пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю може потребуватися корекція дози препарату через подовження його періоду напіввиведення та зниження плазмового кліренсу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

Перед- і післяопераційна профілактика.

Дорослим та дітям віком від 11 років.

Звичайна доза препарату становить 500 мг. Введення метронідазолу завершувати приблизно за 1 годину перед операцією. Препарат ввести повторно у тій же самій дозі через 8 і 16 годин.

Дітям віком від 2 до 11 років.

Звичайна доза препарату становить 15 мг/кг маси тіла. Введення метронідазолу слід завершувати приблизно за 1-годину перед операцією. Препарат ввести повторно у дозі 7,5 мг/кг маси тіла через 8 і 16 годин.

Діти.

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 2 років.

Передозування.

Симптоми: розвиток побічних реакцій, описаних нижче.

Лікування: у разі необхідності метронідазол можна ефективно виводити шляхом гемодіалізу. Специфічного лікування чи антидоту немає. У разі підозри на передозування слід призначати симптоматичне та підтримуюче лікування.

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.

З боку органів зору: розлади зору, двоїння в очах, короткозорість, окулогірний криз (окремі випадки).

З боку респіраторної системи: синусит, фарингіт, ядуха.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, глосит і стоматит, відрижка з гірким смаком, біль та відчуття важкості в епігастральній ділянці, втрата апетиту,

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

металевий присмак у роті, обкладений язик, панкреатит (окремі випадки), оральний мукозит, абдомінальний спазм, запор.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: гепатобіліарні розлади, аномальні показники печінкових ензимів і білірубіну, відхилення від норми показників функцій печінки, гепатит, жовтяниця. Вказані прояви мають оборотний характер та зазвичай зникають після завершення лікування або відміни лікарського засобу.

З боку нирок та сечовидільної системи: темний колір сечі (через виділення метаболіту метронідазолу), дизурія, цистит і нетримання сечі.

З боку нервової системи: дратівливість, головний біль, запаморочення, сонливість або безсоння, судоми, периферична нейропатія (симптомами якої є парестезії, біль, відчуття важкості та поколювання у кінцівках), енцефалопатія, розвиток підгострого мозочкового синдрому (симптомами якого є атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор).

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

З боку психіки: стан сплутаності свідомості, дратівливість, депресія, психотичні розлади, включаючи галюцинації, пригнічений настрій, зниження лібідо.

З боку серцево-судинної системи: зміни на електрокардіограмі, подібні до вирівнювання зубця Т, гіпотензія.

З боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія.

Під час тривалого застосування лікарського засобу слід обов'язково проводити регулярний контроль формули крові.

З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості від легкого до помірного ступеня, включаючи шкірні реакції (свербіж, кропив'янка, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, медикаментозна гарячка, тяжкі системні реакції гіперчутливості (анафілаксія аж до анафілактичного шоку); синдром Стівенса–Джонсона (окремі повідомлення), синдром Лайєлла (окремі повідомлення).

Тяжкі реакції, такі як синдром Стівенса–Джонсона та синдром Лайєлла, вимагають негайного терапевтичного втручання.

З боку опорно-рухової системи: артралгія, міалгія.

З боку репродуктивної системи: дисменорея.

Загальні розлади та реакції у місці введення: гіперемія, подразнення вен (аж до тромбофлебиту) після внутрішньовенного введення, свербіж, біль, пустульозний висип; слабкість.

Інфекції та інвазії: генітальні суперінфекції (спричинені *Candida*), псевдомембранозний коліт, що може виникати під час або після терапії та проявляється у формі тяжкої персистуючої діареї.

Опис невідкладного лікування наведено у розділі «Особливості застосування».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Текст узгоджено
02.04.2019
Бастрикін А.
ЛМ