



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метронидазол, 250 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метронидазол – 250,0 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого с желтовато-зеленоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с риской* с одной стороны и фаской.

*Риска не предназначена для деления таблетки на две дозы. Таблетка может быть разделена на равные части только для облегчения приема.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Во избежание развития резистентности микроорганизмов метронидазол должен применяться только для лечения инфекций, вызванных метронидазол-чувствительными штаммами (по данным микробиологического исследования материала или эпидемиологическим данным).

Трихомониаз с клиническими симптомами. Метронидазол показан для лечения трихомониаза с клиническими симптомами у женщин и мужчин, если наличие трихомонад было подтверждено соответствующими лабораторными исследованиями (исследование мазка и/или культуры).

Асимптомный трихомониаз. Метронидазол показан для лечения женщин с асимптомным трихомониазом (эндоцервицит, цервицит или эрозии шейки матки). Поскольку существуют доказательства того, что наличие трихомонад может помешать точной оценке цитологических мазков, дополнительные мазки должны быть выполнены после эрадикации паразита.

Лечение супруга без клинических проявлений. Инфекция, вызванная *T. vaginalis*, является венерическим заболеванием. Таким образом, сексуальные партнеры без симптомов заболевания должны быть пролечены одновременно в целях предотвращения повторного заражения от партнера, даже если возбудитель не выделен. Решение о том, следует ли лечить партнера-мужчину без клинических проявлений, у которого трихомонады не обнаружены, или в случае, если анализ не был проведен, является индивидуальным. Принимая это решение, следует отметить, что есть доказательства того, что женщина может инфицироваться повторно, если ее супруг не был пролечен. Кроме того, поскольку существуют значительные трудности в выделении возбудителя у пациента без клинических проявлений, не следует полагаться на отрицательный результат исследования мазков и культуры. В любом случае, в случае повторного инфицирования супруги должны быть пролечены метронидазолом одновременно.

Амебиаз. Метронидазол показан для лечения острого кишечного амебиаза (амебной дизентерии) и абсцесса печени, вызванного амебами. При лечении метронидазолом абсцесса печени, вызванного амебами, не исключена необходимость аспирации или дренирования гноя.

Анаэробные бактериальные инфекции. Метронидазол показан для лечения тяжелых

инфекций, вызванных чувствительными анаэробными бактериями. Необходимые хирургические процедуры должны быть выполнены в сочетании с терапией метронидазолом. В случае смешанной аэробной и анаэробной инфекции, соответствующие противомикробные препараты должны быть использованы в дополнение к метронидазолу. При лечении тяжелых анаэробных инфекций метронидазол обычно назначают вначале.

Интраабдоминальные инфекции, включающие перитонит, внутрибрюшной абсцесс и абсцесс печени, вызываются *Bacteroides*, включая группу *B. fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Clostridium*, *Eubacterium*, *Peptococcus niger* и *Peptostreptococcus*.

Инфекции кожи и кожных структур, вызванные *Bacteroides* (включая группу *B. fragilis*), *Clostridium*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* и *Fusobacterium*.

Гинекологические инфекции, включая эндометрит, эндомиометрит, трубно-яичниковый абсцесс и инфекции после гинекологических операций, вызванные *Bacteroides* (включая группу *B. fragilis*), *Clostridium*, *Peptococcus niger* и *Peptostreptococcus*.

Бактериальная септицемия, вызванная *Bacteroides* (включая группу *B. fragilis*) и *Clostridium*.

Инфекции костей и суставов, вызванные видами *Bacteroides* (включая группу *B. fragilis*) в качестве дополнительной терапии.

Инфекции центральной нервной системы, включая менингит и абсцесс мозга, вызванные *Bacteroides* (включая группу *B. fragilis*).

Инфекции нижних дыхательных путей, включая воспаление легких, эмпиему и абсцесс легкого, вызванные *Bacteroides* (включая группу *B. fragilis*).

Эндокардит, вызванный *Bacteroides* (включая группу *B. fragilis*).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Трихомониаз у женщин и мужчин.

Курс лечения выбирают индивидуально.

Однодневный курс лечения – 2000 мг в виде разовой дозы или раздельно на два приема по 1000 мг 2 раза в день. Однодневное лечение показано в тех случаях, когда существует предположение, что пациент не может точно соблюдать схему лечения.

Семидневный курс лечения – по 250 мг три раза в день в течение 7 дней. Частота излечения может быть более высока после семидневного курса лечения.

При повторных курсах лечения метронидазолом, рекомендуется сделать перерыв в 4-6 недель. До и после указанных курсов необходимо выполнить анализ крови на общее количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу.

Амебиаз.

Взрослые: при кишечном амебиазе по 750 мг внутрь три раза в день в течение 5-10 дней;

при абсцессе печени по 500 мг или 750 мг три раза в день в течение 5-10 дней.

Дети: суточная доза 35-50 мг/кг, разделенная на три приема внутрь в течение 10 дней.

Для лечения тяжелых анаэробных бактериальных инфекций.

Метронидазол назначается на начальном этапе. Обычная доза для взрослых 7,5 мг/кг каждые шесть часов внутрь (около 500 мг для пациента с массой тела 70 кг). Максимальная суточная доза 4000 мг. Продолжительность терапии от 7 до 10 дней (лечение инфекций костей и суставов, нижних дыхательных путей и эндокарда может быть более длительным).

Рекомендуется тщательный мониторинг уровня метронидазола в плазме и признаков токсичности.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью метронидазол метаболизируется медленно, что приводит к накоплению метронидазола в плазме. Пациентам с тяжелой

печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется уменьшение дозы Метронидазола на 50%. Для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется, но этих пациентов следует контролировать на предмет нежелательных реакций, связанных с метронидазолом (см. разделы 4.8 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности могут медленно выводить метронидазол и его метаболиты с мочой, что приводит к значительному накоплению метаболитов метронидазола. Рекомендуется мониторинг нежелательных реакций, связанных с метронидазолом (см. раздел 5.2).

Пациенты, находящиеся на гемодиализе: гемодиализ удаляет из системного кровообращения значительные количества метронидазола и его метаболитов. Клиренс метронидазола будет зависеть от типа используемой диализной мембраны, продолжительности сеанса диализа и других факторов. Если применение метронидазола невозможно отделить от сеанса гемодиализа, следует рассмотреть возможность увеличения дозы метронидазола после сеанса гемодиализа, в зависимости от клинической ситуации пациента (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов рекомендуется мониторинг нежелательных реакций, связанных с метронидазолом (см. разделы 4.4 и 5.2). Снижение функции печени у пожилых пациентов может привести к повышению концентрации метронидазола в крови, что может потребовать корректировки дозы метронидазола.

Дети

Безопасность и эффективность применения метронидазола у детей не установлена, за исключением лечения амебиоза.

Способ применения

Метронидазол следует принимать внутрь, во время или после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к метронидазолу, к другим производным нитроимидазола, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- лейкопения (в т.ч. в анамнезе);
- органические поражения ЦНС (в т.ч. эпилепсия);
- печеночная недостаточность (в случае назначения высоких доз);
- пациенты с синдромом Коккейна (латентный период от начала приема препарата до проявления признаков печеночной недостаточности составляет всего 2 дня, см. раздел 4.8);
- беременность (I триместр);
- период лактации;
- детский возраст до 6 лет.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность/нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Возможно развитие жизнеугрожающих (в том числе анафилактический шок) аллергических реакций. В этом случае применение метронидазола следует прекратить и начать соответствующее лечение.

При развитии в начале лечения генерализованной эритемы, сопровождающейся лихорадкой и формированием пустул, следует исключить острый генерализованный экзантематозный пустулез. Это состояние требует прекращения лечения и является противопоказанием для любого повторного применения метронидазола в качестве монотерапии или как компонента комбинированной терапии.

Сообщалось о случаях тяжелых кожных реакций, таких как синдром Стивенса-

Джонсона, синдром Лайелла, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) при применении метронидазола. Пациентов следует информировать о признаках и симптомах таких реакций, а также проводить тщательный мониторинг за состоянием их кожи.

При появлении каких-либо признаков или симптомов синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома Лайелла (например, прогрессирующей сыпи, часто сопровождающейся формированием везикул или поражением слизистых оболочек) или ОГЭП (генерализованная эритема, сопровождающаяся лихорадкой и формированием пустул) лечение следует прекратить. Кроме этого, эти симптомы и признаки являются противопоказанием для любого повторного применения метронидазола в качестве монотерапии или как компонента комбинированной терапии.

Нарушения со стороны центральной нервной системы

В случае появления симптомов, характерных для энцефалопатии или мозжечкового синдрома (например, атаксия, дизартрия, нарушения походки, нистагм, тремор, головокружение, спутанность сознания, судороги, периферическая сенсорная невропатия, головная боль), лечение необходимо немедленно пересмотреть, а лечение метронидазолом прекратить.

В ходе постмаркетингового наблюдения за лекарственным препаратом были зарегистрированы случаи развития энцефалопатии. Кроме того, наблюдались случаи изменений на МРТ, связанные с энцефалопатией. Наблюдаемые поражения чаще всего локализуются в мозжечке (особенно в зубчатом ядре) и в валике мозолистого тела. В большинстве случаев энцефалопатия и изменения на МРТ обратимы после прекращения лечения. Зарегистрировано несколько случаев поражения ЦНС со смертельным исходом.

Пациентов с нарушениями со стороны ЦНС следует наблюдать на предмет появления признаков энцефалопатии или ухудшения состояния.

В случае развития асептического менингита, связанного с приемом метронидазола, не рекомендуется повторное применение метронидазола, но в случае серьезной инфекции, терапию можно рассмотреть в рамках оценки соотношения «польза-риск».

Нарушения со стороны периферической нервной системы

Следует проводить мониторинг состояния пациентов на предмет признаков периферической невропатии, особенно в случае длительного лечения или при наличии тяжелой, хронической или прогрессирующей периферической невропатии.

Психические нарушения

Психотические реакции, в том числе поведение с нанесением вреда самому себе, могут возникнуть уже после приема первой дозы лекарственного препарата, особенно при наличии в анамнезе психических расстройств. В этом случае прием метронидазола следует прекратить, сообщить об этом врачу и немедленно назначить соответствующее лечение.

Нарушения со стороны крови

У пациентов с наличием в анамнезе нарушений со стороны крови и у пациентов, получающих лекарственный препарат в высоких дозах и/или в течение длительного периода времени, рекомендуется проводить регулярные анализы крови, особенно контроль количества лейкоцитов.

В случае возникновения лейкопении целесообразность продолжения лечения зависит от тяжести инфекции.

Дети

Поскольку детям до 6 лет предпочтительно не применять лекарственные препараты в виде таблетки, Метронидазол противопоказан детям данной возрастной категории.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Не рекомендуется одновременный прием метронидазола и алкоголя (возможно

развитие дисульфирамоподобных реакций: абдоминальная боль спастического характера, тошнота, рвота, головная боль, внезапные «приливы» крови к лицу). Пациенты должны воздерживаться от приема алкоголя, по крайней мере, в течение 48 ч после прекращения терапии метронидазолом (см. раздел 4.5).

Одновременное применение метронидазола и бусульфана не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Одновременное применение метронидазола и дисульфирама не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Нарушения со стороны лабораторных анализов

Метронидазол может иммобилизовать трепонемы, тем самым вызывая ложноположительный результат теста Нельсона.

Метронидазол может повлиять на определение таких биохимических показателей, как аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), триглицериды, глюкоза, что может привести к ложноотрицательным или аномально низким результатам.

Пациенты с синдромом Кокейна

Сообщалось о случаях развития тяжелой гепатотоксичности/острой печеночной недостаточности, включая случаи с летальным исходом у пациентов с синдромом Кокейна. Следует с осторожностью и только в случае отсутствия альтернативного лечения применять метронидазол у данной категории пациентов.

Исследования функции печени должны проводиться непосредственно перед началом приема лекарственного препарата, на протяжении всего периода лечения и после завершения лечения до момента возвращения показателей функции печени в пределы нормы или первоначальное состояние. Если во время приема лекарственного препарата показатели функции печени значительно повышаются, применение препарата следует прекратить. Пациентам с синдромом Кокейна следует немедленно сообщать врачу о любых симптомах возможного поражения печени и прекратить прием метронидазола.

При лечении трихомонадного вагинита у женщин и трихомонадного уретрита у мужчин необходимо воздерживаться от половой жизни. Обязательно одновременное лечение половых партнеров. Лечение не прекращается во время менструаций. После терапии трихомониаза следует провести контрольные пробы в течение 3 очередных циклов до и после менструации.

Во время лечения метронидазолом могут появиться симптомы кандидозной инфекции. Из-за недостаточных данных относительно риска мутагенности у человека решение о назначении длительного применения метронидазола должно быть тщательно взвешено. Следует с осторожностью применять у пациентов с порфирией.

Метронидазол окрашивает мочу в темный цвет.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метронидазол усиливает действие непрямых антикоагулянтов, что ведет к увеличению времени образования протромбина (требуется коррекция дозы антикоагулянтов). Одновременное назначение препаратов, стимулирующих ферменты микросомального окисления в печени (фенобарбитал, фенитоин), может ускорять выведение метронидазола, в результате чего снижается его концентрация в плазме.

Циметидин ингибирует метаболизм метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития нежелательных реакций.

Одновременное применение метронидазола с дисульфирамом может привести к развитию различных неврологических симптомов (интервал между назначением – не менее 2 недель).

При одновременном приеме метронидазола с препаратами лития может повышаться концентрация последнего в плазме и развитие симптомов интоксикации (следует прекратить прием препаратов лития или снизить дозу).

Не рекомендуется сочетать метронидазол с недеполяризующими миорелаксантами (векурония бромид).

Сульфаниламиды усиливают противомикробное действие метронидазола. Одновременное употребление алкоголя и метронидазола вызывает дисульфирамоподобные реакции (схваткоподобные боли в животе, тошнота, рвота, головная боль, гиперемия кожи).

Метронидазол уменьшает клиренс 5-фторурацила, их совместное применение может привести к повышению токсичности 5-фторурацила.

Пациенты, получающие циклоспорин вместе с метронидазолом, подвергаются риску повышения уровня циклоспорина в сыворотке.

Если необходимо совместное применение, следует тщательно контролировать уровни циклоспорина и креатинина в сыворотке.

Прием метронидазола может увеличивать уровень бусульфана в плазме и способствовать увеличению токсичности бусульфана.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Во время I триместра беременности метронидазол противопоказан. Во II и III триместре беременности лекарственный препарат следует применять с осторожностью, в случае крайней необходимости, при должной оценке пользы терапии для матери и потенциального риска для плода.

Кормление грудью

Метронидазол проникает в грудное молоко. В период приема метронидазола кормление грудью необходимо прекратить.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В процессе терапии метронидазолом возможно развитие головокружения, спутанности сознания, галлюцинаций или судорог, которые могут оказать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органным классом и частотой встречаемости. Частота встречаемости указана в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Тяжелые нежелательные реакции встречаются редко при рекомендуемых схемах лечения.

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень редко – агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения; частота неизвестна – лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко – анафилаксия;

частота неизвестна – ангионевротический отек, крапивница, лихорадка.

Нарушения со стороны метаболизма и питания:

частота неизвестна – анорексия.

Психические нарушения:

очень редко – психические нарушения, в том числе спутанность сознания и галлюцинации;

частота неизвестна – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень редко – энцефалопатия (спутанность сознания, лихорадка, головная боль, галлюцинации, паралич, светобоязнь, нарушения зрения и движений, ригидность затылочных мышц) и подострый мозжечковый синдром (атаксия, дизартрия, нарушения походки, нистагм и тремор), которые обычно проходят после отмены метронидазола, сонливость, головокружение, судороги, головная боль;

частота неизвестна – периферическая сенсорная нейропатия или транзиторные эпилептоподобные приступы, которые обычно проходят после снижения дозы или отмены терапии, асептический менингит.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень редко – преходящие нарушения зрения, в том числе диплопия и миопия;

частота неизвестна – невропатия или неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны сердца:

частота неизвестна – удлинение интервала QT, особенно когда метронидазол назначался с препаратами, способными удлинять интервал QT.

Желудочно-кишечные нарушения:

частота неизвестна – нарушения вкусовых ощущений, стоматит, обложенный язык, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, панкреатит, проктит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко – повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы), холестатический или смешанный гепатит и гепатоцеллюлярное поражение печени, желтуха, которая обычно проходит после отмены препарата. У пациентов, получавших метронидазол в сочетании с другими антибактериальными препаратами, зарегистрированы случаи печёночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени.

частота неизвестна – тяжелая необратимая гепатотоксичность/острая печеночная недостаточность, включая случаи с летальным исходом с очень быстрым течением после начала системного применения метронидазола, сообщались у пациентов с синдромом Коккейна (см. раздел 4.3).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень редко – сыпь, пустулезная кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, острый генерализованный экзантематозный пустулез;

частота неизвестна – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, фиксированная лекарственная эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

очень редко – миалгия, артралгия;

частота неизвестна – мимолетные боли в суставах, иногда напоминающие «сывороточную болезнь».

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень редко – темное окрашивание мочи, обусловленное присутствием пигментов метронидазола;

частота неизвестна – дизурия, цистит, полиурия, недержание мочи и ощущение давления в области таза.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

частота неизвестна – боль во влагалище и кандидоз, снижение либидо.

Известно, что у пациентов с болезнью Крона повышена заболеваемость желудочно-

кишечными и некоторыми внекишечными видами рака. В медицинской литературе сообщалось о раке молочной железы и толстой кишки у пациентов с болезнью Крона, которые лечились метронидазолом в высоких дозах в течение длительного периода времени. Причинно-следственная связь не установлена. Болезнь Крона не является одобренным показанием для приема таблеток метронидазола.

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 сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>.

4.9 Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, анорексия, судороги.

Лечение: промывание желудка, введение активированного угля, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет, выводится из организма при гемодиализе. Перитонеальный диализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: J: Антибактериальные препараты системного действия. Другие антибактериальные препараты. Производные имидазола.
P: Противопрозоидные препараты. Препараты для лечения амебиаза и других протозойных инфекций. Производные нитроимидазола.

Код АТХ: J01XD01 – P01AB01.

Механизм действия

Синтетический антибактериальный и антипротозойный препарат группы 5-нитроимидазола. Препарат оказывает антибактериальное, противопрозоидное действие. 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. Подавляет развитие простейших (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Lamblia spp.*), высокоэффективен против облигатных анаэробных бактерий *Bacteroides spp.* (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella* (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*) и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacter spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*). МПК для этих штаммов составляет 0,125-6,25 мкг/мл. В сочетании с амоксициллином проявляет активность в отношении *Helicobacter pylori* (амоксициллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу). Не оказывает прямого действия на аэробы и факультативные анаэробы. При смешанных аэробно-анаэробных инфекциях метронидазол действует синергически с антибактериальными препаратами,

эффективными против патогенных аэробов. Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает дисульфирамоподобные реакции, стимулирует репаративные процессы.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь метронидазол быстро и почти полностью всасывается. Биодоступность не менее 80%. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата.

Распределение

Обладает высокой проникающей способностью, достигая бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, СМЖ, мозг, желчь, слюну, амниотическую жидкость, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко, проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Связь с белками крови незначительная и не превышает 10-20%. Объем распределения: взрослые – примерно 0,55 л/кг, новорожденные – 0,54-0,81 л/кг. T_{Cmax} – 1-3 ч. Связь с белками плазмы – 10-20%. $T_{1/2}$ при нормальной функции печени – 8 ч (от 6 до 12 ч), при алкогольном поражении печени – 18 ч (от 10 до 29 ч), у новорожденных: родившихся при сроке беременности – 28-30 недель – примерно 75 ч, 32-35 недель – 35 ч, 36-40 недель – 25 ч. Препарат быстро проникает в ткани (легкие, почки, печень, кожу, желчь, спинномозговую жидкость, слюну, семенную жидкость, вагинальный секрет), в грудное молоко и проходит через плацентарный барьер.

Биотрансформация

Метронидазол метаболизируется путем гидроксилирования, окисления и глюкуронирования. Основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противопротозойное и противомикробное действие. Почечный клиренс – 10,2 мл/мин. У пациентов с нарушением функции почек после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови (поэтому у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью частоту приема следует уменьшать). Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе ($T_{1/2}$ сокращается до 2,6 ч). При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах.

Элиминация

Период полувыведения равен 8-10 часам. Выводится почками 60-80% (20% в неизменном виде), через кишечник – 6-15%.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Снижение функции почек не влияет на фармакокинетику метронидазола при однократном приеме. У субъектов с терминальной стадией почечной недостаточности (терминальная стадия почечной недостаточности, клиренс креатинина (КК) = $8,1 \pm 9,1$ мл/мин), получавших однократную внутривенную инфузию метронидазола в дозе 500 мг, не наблюдалось существенных изменений в фармакокинетики метронидазола, но C_{max} гидроксиметронидазола была в 2 раза выше, а C_{max} метронидазола ацетата – в 5 раз, чем у здоровых лиц с нормальной функцией почек (КК = 126 ± 16 мл/мин). Таким образом, из-за потенциального накопления метаболитов метронидазола у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности рекомендуется мониторинг нежелательных реакций, связанных с метронидазолом (см. раздел 4.4).

Эффект диализа

После однократной внутривенной инфузии или пероральной дозы метронидазола 500 мг клиренс метронидазола исследовали у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД). Сеанс гемодиализа

продолжительностью от 4 до 8 часов удаляет от 40% до 65% введенной дозы метронидазола, в зависимости от типа используемой мембраны диализатора и продолжительности сеанс диализа. Если введение метронидазола невозможно отделить от сеанса диализа, следует рассмотреть возможность увеличения дозы метронидазола после гемодиализа (см. раздел 4.2). Сеанс перитонеального диализа продолжительностью 7,5 часов удаляет примерно 10% введенной дозы метронидазола. Никакой коррекции дозы метронидазола у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, перенесших ПАПД, не требуется.

Печеночная недостаточность

После однократной внутривенной инфузии 500 мг метронидазола среднее значение AUC₂₄ метронидазола было выше на 114% у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) и на 54% и 53% у пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью соответственно по сравнению со здоровыми субъектами контрольной группы. У этих пациентов с нарушением функции печени не было отмечено существенных изменений AUC₂₄ гидроксиметронидазола.

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется снижение дозы метронидазола на 50% (см. раздел 4.2). Для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью следует наблюдать на предмет нежелательных реакций, связанных с метронидазолом (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пожилые пациенты

После однократного перорального приема или внутривенного введения метронидазола в дозе 500 мг у субъектов старше 70 лет без явной почечной или печеночной дисфункции средняя AUC гидроксиметронидазола (активного метаболита) была на 40-80% выше без явного увеличения среднего значения. AUC метронидазола (исходное соединение) по сравнению с молодыми здоровыми людьми <40 лет. У пожилых пациентов рекомендуется мониторинг нежелательных реакций, связанных с метронидазолом (см. раздел 4.4).

Педиатрические пациенты

В одном исследовании новорожденные продемонстрировали сниженную способность выводить метронидазол. Период полувыведения, измеряемый в течение первых 3 дней жизни, обратно пропорционально зависел от гестационного возраста. У младенцев, гестационный возраст которых составлял от 28 до 40 недель, соответствующий период полувыведения составлял от 109 до 22,5 часов.

5.3 Данные доклинической безопасности

Опухоли, поражающие печень, легкие, ткань молочной железы и лимфатическую ткань, были обнаружены в нескольких исследованиях метронидазола на крысах и мышах, но не на хомяках.

Опухоли легких наблюдались во всех шести зарегистрированных исследованиях на мышах, в том числе в одном исследовании, в котором животным вводили препарат по прерывистому режиму (введение только в течение каждой четвертой недели). Число злокачественных опухолей печени было увеличено у самцов мышей, получавших препарат в дозе до 1500 мг/м² (аналогично максимальной рекомендуемой суточной дозе, основанной на сравнениях площади поверхности тела). Количество злокачественных лимфом и новообразований легких также увеличивалось при введении препарата мышам в течение всей жизни. У самок крыс, которым перорально вводили метронидазол, наблюдалось увеличение числа опухолей молочной железы и печени по сравнению с группой контроля. Было проведено два исследования канцерогенности на хомяках, результаты которых, как сообщается, были

отрицательными.

Метронидазол продемонстрировал мутагенную активность в системах анализа *in vitro*, включая тест Эймса. Исследования на млекопитающих *in vivo* не смогли продемонстрировать возможность генетического повреждения.

Метронидазол не оказал какого-либо неблагоприятного воздействия на фертильность или тестикулярную функцию у самцов крыс в дозах до 400 мг/кг/день (аналогично максимальной рекомендуемой клинической дозе, основанной на сравнении площади поверхности тела) в течение 28 дней. Однако крысы, получавшие такую же дозу в течение 6 недель или дольше, были бесплодны и имели выраженную дегенерацию сперматогенного эпителия семенников, а также заметное снижение количества сперматид в яйцках и количества сперматозоидов в придатках яйцек. Фертильность восстанавливалась у большинства крыс после восьминедельного периода без применения препарата.

Метронидазол проникает через плацентарный барьер, однако его влияние на органогенез плода человека неизвестно. Репродуктивные исследования, проведенные на крысах, кроликах и мышах в дозах, аналогичных максимальной рекомендуемой дозе для человека, на основе сравнения площади поверхности тела, не выявили достоверных сведений о негативном влиянии на плод.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая, кальция стеарат, картофельный крахмал.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По одной, две или три контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению (листом-вкладышем) в пачке из картона.

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

Специальные требования отсутствуют.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Претензии потребителей направлять в адрес держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА