

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метронидазол, 250 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Метронидазол

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

Действующее вещество – метронидазол 250 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки круглые белого с желтоватым или белого с зеленовато-желтым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с риской и фаской. Таблетку можно разделить на равные половины.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Метронидазол показан к применению у взрослых и детей старше 6 лет.

Показания основаны на противопаразитарной и антибактериальной активности метронидазола и его фармакокинетических характеристиках. Показания учитывают как клинические исследования этого лекарственного препарата, так и его место в ряде имеющихся в настоящее время противомикробных лекарственных препаратов.

Показания ограничиваются инфекциями, вызванными чувствительными к лекарственному препарату микроорганизмами:

- амебиаз
- урогенитальный трихомониаз
- неспецифический вагинит
- лямблиоз
- профилактика анаэробной инфекции при хирургических вмешательствах
- лечение хирургических инфекций, вызванных чувствительными к метронидазолу анаэробными микроорганизмами

Необходимо учитывать официальные рекомендации относительно надлежащего применения антибактериальных средств.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Для лечения амебиаза взрослым назначают по 500 мг (2 таблетки) 3 раза в день в течение 7 дней. Детям назначают из расчета 30-40 мг/кг в день в 3 приема в течение 7 дней.

назначать с осторожностью пациентам с печеночной энцефалопатией. С увеличением дозы должна быть уменьшена на одну треть и может вводиться один раз в день.

Дети

Применение таблеток противопоказано детям до 6 лет из-за риска попадания таблетки в трахею.

Способ применения

Лекарственный препарат принимают внутрь, во время или сразу после еды, запивая небольшим количеством воды или молоком, не разжевывая.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к метронидазолу, к другим производным нитроимидазола, к имидазолам и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- органические поражения центральной нервной системы (в том числе эпилепсия);
- лейкопения (в том числе в анамнезе);
- печеночная недостаточность (в случае применения больших доз);
- беременность (I триместр);
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 6 лет;
- пациенты с синдромом Коккейна (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.8 «Нежелательные реакции»).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность/расстройства со стороны кожи и подкожных тканей

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

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.

Зарегистрированы такие тяжелые аллергические реакции со стороны кожи, связанные с применением метронидазола, как синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайелла и острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP). Следует информировать пациентов о признаках и симптомах таких реакций, и тщательно следить за состоянием их кожи.

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

Расстройства со стороны центральной нервной системы

Тяжелая необратимая гепатотоксичность/острая печеночная недостаточность с летальным исходом были зарегистрированы после начала приема метронидазола у пациентов с синдромом Коккейна. Данные состояния наступали очень быстро после начала системного применения метронидазола (скрытый период от начала приема препарата до появления признаков печеночной недостаточности составлял всего 2 дня). Пациентам с синдромом Коккейна прием метронидазола противопоказан (см. раздел 4.3 «Противопоказания» и 4.8 «Нежелательные реакции»).

Из-за неадекватных данных о риске мутагенности у людей (см. раздел 5.3), использование метронидазола для более длительного лечения, чем обычно требуется, должно быть тщательно обосновано.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нерекомендуемые комбинации

С алкоголем (алкоголь как напиток или в составе лекарственного препарата как вспомогательное вещество)

Антабусный эффект (приливы, эритема, рвота, тахикардия). Необходимо избегать употребления алкогольных напитков и приема лекарственных препаратов, содержащих спирт. Следует принимать во внимание время полного выведения метронидазола из организма, учитывая период его полураспада, до начала употребления алкогольных напитков или приема лекарственных препаратов, содержащих спирт.

С бусульфаном

При применении бусульфана в высоких дозах: увеличение вдвое концентрации бусульфана у пациентов, получающих метронидазол, что может привести к тяжелой токсичности бусульфана.

С дисульфирамом

Риск развития острых психотических эпизодов или спутанности сознания, которые являются обратимыми после отмены лекарственного препарата.

Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT

Сообщалось о случаях удлинения интервала QT, особенно при одновременном применении метронидазола с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT.

С фенobarбиталом

У пациентов, получающих фенobarбитал или фенитоин, метаболизм метронидазола происходит гораздо быстрее, чем обычно, что сокращает период полувыведения примерно до 3 часов.

Комбинации, которые требуют соблюдения мер предосторожности при применении

Противосудорожные препараты, которые являются индукторами ферментов

Снижение концентрации метронидазола в плазме крови вследствие стимуляции его метаболизма в печени индуктором.

Показано клиническое наблюдение, также может потребоваться корректировка дозы метронидазола во время лечения индуктором и после него отмены.

С рифампицином

Снижение концентрации метронидазола в плазме крови вследствие стимуляции его метаболизма в печени рифампицином.

Показано клиническое наблюдение, также может потребоваться коррекция дозы метронидазола во время лечения рифампицином и после его отмены

Литий

Повышение концентрации лития в крови, которая может достигать токсичных уровней с признаками передозировки лития. Нужно осуществлять тщательный мониторинг концентрации лития в крови и в случае необходимости провести коррекцию дозы препарата лития.

Комбинации, применение которых требует особого внимания

Фторурацил (и, путем экстраполирования, тегафур и капецитабин)

Увеличение токсичности фторурацила за счет снижения его клиренса.

Причины нарушений МНО (INR) (международное нормализованное отношение)

Регистрировались многочисленные случаи повышения активности пероральных антикоагулянтов у принимавших антибиотики пациентов. В качестве факторов риска выступают выраженный инфекционный или воспалительный фон, возраст и общее состояние пациента. При этих обстоятельствах сложно определить, в какой мере на нарушение МНО влияет сама инфекция или ее лечение. Тем не менее, некоторые классы антибиотиков оказывают более активное воздействие в данном отношении. К ним относятся: фторхинолоны, макролиды, циклины, ко-тримоксазол и некоторые цефалоспорины.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения метронидазола во время беременности достоверно не доказана. Данные, касающиеся, в частности, применения на ранних сроках беременности, противоречивы. Некоторые исследования показали увеличение частоты пороков развития. Исследования, проведенные на животных, не выявили тератогенного эффекта метронидазола (см. раздел 5.3).

Применение метронидазола противопоказано в первом триместре беременности. Во втором и третьем триместрах этот препарат следует использовать только в том случае, если потенциальная польза от его применения для матери превышает риск вредного воздействия на плод.

Кормление грудью

Метронидазол выделяется с грудным молоком. Поэтому лекарственный препарат не следует применять в период кормления грудью.

Метронидазол диффундирует через плаценту и обнаруживается в грудном молоке.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Учитывая риск развития таких побочных реакций, как спутанность сознания, головокружение, вертиго, галлюцинации, судороги, нарушения зрения, рекомендуется во время лечения воздерживаться от управления автомобилем, от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8 Нежелательные реакции

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$) и *частота неизвестна* (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Серьезные нежелательные реакции редко возникают при использовании стандартных рекомендуемых схем лечения. Клиницистам, которые рассматривают непрерывную терапию для облегчения хронических состояний, в течение периодов, превышающих рекомендуемые, рекомендуется учитывать возможную терапевтическую пользу против риска периферической невропатии.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: ангионевротический отек, анафилактический шок.

Психические нарушения

Частота неизвестна: психотические расстройства (включая спутанность сознания, галлюцинации), депрессия, бессонница, раздражительность, повышенная возбудимость.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: периферическая сенсорная нейропатия. головная боль, судороги, головокружение, асептический менингит.

Сообщалось о развитии энцефалопатии (например, спутанность сознания) и подострого мозжечкового синдрома (нарушения координации и синергизма движения, атаксия, дизартрия, нарушения походки, нистагм, тремор), которые являются обратимыми после отмены метронидазола.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: преходящие нарушения зрения (такие как диплопия, миопия, нечеткость зрения, снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия), нейропатия/неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Частота неизвестна: нарушение слуха/потеря слуха (включая нейросенсорную глухоту), шум в ушах.

Желудочно-кишечные нарушения

Частота неизвестна: боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея, воспаление слизистой оболочки полости рта (глоссит, стоматит), нарушение вкусовых ощущений («металлический» привкус во рту), снижение аппетита, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, запор, панкреатит (обратимые случаи), изменение цвета языка/ «обложенный» язык (из-за чрезмерного роста грибковой микрофлоры).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: сообщалось о повышении активности «печеночных» ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы), развитие холестатического или смешанного гепатита и гепатоцеллюлярного поражения печени, иногда сопровождающегося желтухой.

У пациентов, получавших лечение метронидазолом в комбинации с другими антибиотиками (все — спирамицины, за исключением одного случая тетрациклина), наблюдались случаи развития печеночной недостаточности, потребовавшей проведение трансплантации печени.

У пациентов с синдромом Коккейна были зарегистрированы случаи тяжелой необратимой гепатотоксичности/острой печеночной недостаточности, включая случаи с летальным исходом (см. раздел 4.3 «Противопоказания» и 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: кожная сыпь, кожный зуд, «приливы» крови к кожным покровам, гиперемия кожи, крапивница, пустулезная кожная сыпь, фиксированная лекарственная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: возможно окрашивание мочи в коричнево-красный цвет (обусловленное наличием в моче водорастворимого метаболита метронидазола), дизурия, полиурия, цистит, недержание мочи, кандидоз.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частота неизвестна: лихорадка, заложенность носа, артралгии, слабость.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: уплощение зубца Т на ЭКГ.

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, возникающих при применении лекарственного препарата, через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-16-82, 23-08-96

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Факс: (+374 10) 23-21-18, 23-29-42

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Кыргызстан

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: + 996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <https://www.pharm.kg>

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

Сообщалось о приеме внутрь разовых доз метронидазола до 12 г при суицидальных попытках и случайных передозировках.

Симптомы: рвота, атаксия, небольшая дезориентация.

Лечение: специфического антидота при передозировке метронидазолом не существует. В случае подозрения на значительное превышение дозы следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного применения. Антибактериальные препараты другие. Производные имидазола.

Код ATX J01XD01

Механизм действия

Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) клеток, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели микроорганизмов.

Фармакодинамические эффекты

Метронидазол является производным 5-нитроимидазола с противопротозойным и антибактериальным действием. Он обладает широким спектром действия в отношении анаэробных микроорганизмов - *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella (Prevotella bivia, Prevotella buccae, Prevotella disiens)*. Подавляет развитие простейших - *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis (Lamblia intestinalis)*, *Entamoeba histolytica*.

В сочетании с амоксициллином проявляет активность в отношении *Helicobacter pylori* (амоксициллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу). К метронидазолу не чувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергидно с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При пероральном приеме метронидазол быстро и почти полностью всасывается (минимум 80 % в час). Максимальная концентрация в сыворотке крови, которая достигается после перорального приема лекарственного препарата, подобна той, которая достигается после внутривенного введения эквивалентных доз.

Биодоступность при пероральном приеме составляет 100 % и не снижается значительно при одновременном приеме еды.

Распределение

Приблизительно через 1 час после приема разовой дозы 500 мг средняя максимальная концентрация в плазме крови составляет 10 мкг/мл. Через 3 часа средняя концентрация в плазме крови составляет 13,5 мкг/мл.

Период полувыведения из плазмы составляет 8-10 часов.

Связывание с белками крови незначительное: не более 20 %.

Кажущийся объем распределения высокий (приблизительно 40 л, то есть 0,65 л/кг).

Распределение быстрое и значительное, с достижением концентраций, близких к уровням лекарственного препарата в плазме крови, в легких, почках, печени, коже, желчи, спинномозговой жидкости, слюне, семенной жидкости и вагинальном секрете.

Метронидазол проходит через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко.

Биотрансформация

Метаболизм метронидазола происходит путем окисления в печени. Образуются два метаболита:

- главный «спиртовой» метаболит, обеспечивающий приблизительно 30 % антибактериальной активности метронидазола относительно анаэробных бактерий, период полувыведения составляет приблизительно 11 часов;

- «кислотный» метаболит, который присутствуют в меньшем количестве и обеспечивает приблизительно 5 % антибактериальной активности метронидазола.

Элиминация

Период полувыведения составляет 8-10 часов. Значительная концентрация в печени и желчи; малая концентрация в ободочной кишке; незначительная элиминация с фекалиями. 35 %-65 % полученной дозы выводится с мочой в виде метронидазола и его окисленных метаболитов.

5.3 Данные доклинической безопасности

Было показано, что метронидазол является канцерогенным для мышей и крыс после длительного перорального приема, однако аналогичные исследования на хомяках дали отрицательные результаты. Эпидемиологические исследования не предоставили четких доказательств повышенного канцерогенного риска для человека.

Было показано, что метронидазол оказывает мутагенное действие на бактерии *in vitro*. В исследованиях, проведенных на клетках млекопитающих *in vitro*, а также на грызунах или людях *in vivo*, не было получено достаточных доказательств мутагенного действия метронидазола, при этом в некоторых исследованиях сообщалось о мутагенных эффектах, в то время как другие исследования были отрицательными.

Клинические данные исследований на животных не продемонстрировали никаких специфических тератогенных или фетотоксических эффектов, связанных с применением метронидазола во время беременности. Однако отсутствие такого риска может быть подтверждено только эпидемиологическими исследованиями, поэтому во II и III триместрах беременности препарат следует использовать только в том случае, если потенциальная польза от его применения для матери превышает риск вредного воздействия на плод.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кукурузный крахмал

Стеариновая кислота

Повидон К-30

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102)

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

3 года

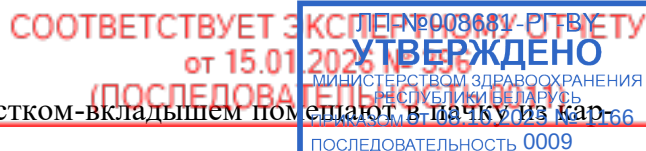
6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке) для защиты от света и влаги при температуре не выше 25 °С.

6.5 Форма выпуска и упаковка

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

2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№ 10х2).



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

Не применимо

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

222518, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

Тел/факс: +375 (177) 73-56-12, 74-42-80

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Все претензии направлять держателю регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

-

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 31.01.2001

Дата подтверждения регистрации: 11.03.2016

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Метронидазол доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.rceth.by и (или) на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://portal.eaeunion.org/ru-ru/public/main.aspx>.