

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Торговое название: Элгион.
Международное непатентованное название: метронидазол.
Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав: каждый мл содержит:
активное вещество: метронидазол 5 мг.
вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат дигидрат, лимонная кислота моногидрат, натрия хлорид, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа:
противомикробное противопротозойное средство.
Код АТХ: J01XD01.

Фармакологическое действие:
Фармакодинамика:

Противопротозойный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы внутриклеточных транспортных белков анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.
Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Lambia spp.*, а также облигатных анаэробов *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.*).
Минимальная подавляющая концентрация 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).
К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергически с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов.
Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает сенсibilизацию к алкоголю (дисульфирамоподобное действие).

Фармакокинетика:

При внутривенном введении 500 мг в течение 20 мин C_{max} в сыворотке крови через 1 ч - 35,2 мкг/мл. Концентрация препарата в крови через 4ч - 33,9 мкг/мл, через 8 ч - 25,7 мкг/мл; C_{min} при последующем введении - 18 мкг/мл. T_{max} - 30-60 мин. Терапевтическая концентрация сохраняется в течение 6-8 ч. При нормальном желчеобразовании концентрация метронидазола в желчи после внутривенного введения может значительно превышать концентрацию в плазме.
В организме метаболизируется около 30-60% метронидазола путем гидроксиметрирования, окисления и глюкуронирования. Основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противопротозойное и противомикробное действие.
 $T_{1/2}$ 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. Выводится почками 60-80% (20% в неизмененном виде), через кишечник - 6-15%. При выраженных нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) у пациентов после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови, в связи с чем дозу препарата следует уменьшить вдвое.
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.

Показания к применению:

Элгион раствор для инфузий показан взрослым и детям, когда прием пероральных препаратов невозможен по следующим показаниям:
 ☒ Профилактика послеоперационных инфекций, вызванных чувствительными анаэробными бактериями, особенно видами *Bacteroides* и анаэробными стрептококками, во время абдоминальных, гинекологических, желудочно-кишечных или колоректальных операций, которые сопряжены с высоким риском возникновения этого типа инфекции. Раствор также можно использовать в сочетании с антибиотиком, активным в отношении аэробных бактерий.
 ☒ Лечение тяжелых интраабдоминальных и гинекологических инфекций, причиной которых являются чувствительные анаэробные бактерии, особенно *Bacterioides* и анаэробные стрептококки.
Должны быть приняты во внимание официальные рекомендации относительно правильного использования антибактериальных средств.

Противопоказания:

☒ гиперчувствительность к действующему веществу, другим производным имидазола или к любому из вспомогательных веществ.
 ☒ лейкопения (в т.ч. в анамнезе);
 ☒ органические поражения ЦНС (в т.ч. эпилепсия);
 ☒ печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз);
 ☒ беременность (1 триместр);
 Беременность и период лактации:
 Беременность.

Метронидазол проникает через плацентарный барьер и быстро попадает в систему кровообращения плода.
Исследования на животных не выявили тератогенного эффекта с применением оригинального препарата. Однако только эпидемиологические исследования позволили бы проверить отсутствие риска.
Метронидазол можно назначать во время беременности только в случае необходимости и только после тщательной всесторонней оценки соотношения риск-польза.

Кормление грудью.

Метронидазол обнаруживается в грудном молоке.
Для предотвращения попадания метронидазола в организм новорожденного следует отказаться либо от приема препарата, либо от кормления грудью во время терапии и в течение 12-24 часов после окончания терапии.

Способ применения и дозы:

Внутривенно, капельно. Скорость введения 5 мл/мин. Внутривенное введение метронидазола показано при тяжелом течении инфекции, а также при отсутствии возможности приема препарата внутрь. По показаниям осуществляют переход на прием метронидазола внутрь в соответствующей лекарственной форме.
Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами
 Для взрослых и детей старше 12 лет.
 Следующие схемы лечения:
 1) в начальной дозе 500-1000 мг, затем по 500 мг каждые 8 ч.
 2) в начальной дозе 15 мг/кг массы тела, поддерживающая доза 7,5 мг/кг массы тела каждые 6 часов в течение 3 дней, затем в той же дозе через каждые 12 часов.
 3) 500 мг каждые 8 часов.
 Курс лечения 7 дней. При необходимости внутривенное введение продолжают в течение более длительного времени. Максимальная суточная доза - не более 4 г.
 Детям в возрасте до 12 лет: 7,5 мг/кг массы тела каждые 8 часов в течение 3 дней, затем в той же дозе каждые 12 часов. Курс лечения 7 дней.
 Новорожденным с гестационным возрастом менее 40 недель необходимо проводить контроль концентрации метронидазола в плазме крови.
 Для профилактики послеоперационных анаэробных осложнений
 Взрослым и детям старше 12 лет: 15 мг/кг массы тела в день в виде разовой дозы, инфузия должна быть завершена за 1 час до операции; в случае необходимости, через 6-8 и даже через 12-16 часов после операции можно ввести 7,5 мг/кг массы тела. Через 1-2 дня переходят на поддерживающую терапию внутрь.
 Детям в возрасте до 12 лет: схема введения препарата одинакова с вышеуказанной, но разовая доза - 7,5 мг/кг массы тела.
 Псевдомембранозный колит, связанный с применением антибиотиков
 Взрослым: 500 мг 3-4 раза в сутки.
 Гастрит или язва 12-перстной кишки, связанные с *Helicobacter pylori*
 Взрослым: по 500 мг 3 раза в сутки в составе комбинированной терапии.
 Применение при нарушении функции почек: нарушение функции почек не оказывает существенного влияния на фармакокинетические показатели метронидазола, поэтому дозу препарата можно не менять. А при диализе, с тяжелыми нарушениями функции почек, не находящихся на гемодиализе, при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин суточную дозу препарата следует уменьшить в 2 раза.
 Гемодиализ: метронидазол и его метаболиты хорошо выводятся при гемодиализе. Так как во время гемодиализа в период полувыведения резко уменьшается (приблизительно до 3-х часов), в некоторых случаях может возникнуть необходимость дополнительного введения препарата.
 При тяжелых заболеваниях печени: метронидазол метаболизируется медленно. Вследствие этого метронидазол и его метаболиты могут накапливаться в плазме крови. В этих случаях дозу и интервалы между введением препарата устанавливают в зависимости от степени тяжести поражения печени.
 Пожилые пациенты: у пожилых пациентов фармакокинетика метронидазола может изменяться, поэтому может возникнуть необходимость контроля концентрации метронидазола в плазме крови.

Побочные действия:

Клинические критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до <1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до <1/100), редко (≥ 1/10000 до <1/10000), очень редко (<1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).
 Частота случаев, вид и интенсивность проявления нежелательных эффектов у детей такие же, как у взрослых.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: не часто - лейкопения; редко - агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, неизвестно - эозинофилия.
Нарушения со стороны иммунной системы: редко - анафилаксия, реакция Яриша-Герксгеймера; неизвестно - гиперчувствительность.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: неизвестно - снижение аппетита.
Нарушения психики: редко - галлюцинации; неизвестно - депрессия, спутанность сознания, бессонница.
Нарушения со стороны нервной системы: часто - дисгевзия; не часто - головная боль; редко - энцефалопатия, асептический менингит, судороги, сонливость, периферическая невропатия, атаксия, головокружение, дизартрия; неизвестно - гипостезия, парестезия.
Нарушения со стороны органа зрения: редко - преходящие нарушения зрения, в том числе диплопия и миопия.
Нарушения со стороны сердца: неизвестно - тахикардия, учащенное сердцебиение.
Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства: неизвестно - одышка.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - глоссит, стоматит, сухость во рту; редко - панкреатит, боль в животе сверху, диарея, тошнота, рвота; неизвестно - запор, изменение цвета языка.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко - холестатическая желтуха.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко - синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, многоформная эритема; неизвестно - зуд, отек лица, крапивница, гипергидроз, сыпь.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - миалгия; неизвестно - мышечные спазмы, артралгия.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - хроматурия; неизвестно - дизурия.
Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто - астеня; редко - воспаление слизистой оболочки, лихорадка.
неизвестно - реакция в месте введения, недомогание, отек лица, периферический отек, грудная боль, озноб.
Лабораторные данные: неизвестно - повышение печеночного фермента.

Передозировка:

Симптомы: тошнота, рвота, атаксия; при приеме в качестве радиосенсибилизирующего средства - судороги, периферическая невропатия.
Лечение: специфический антидот отсутствует, симптоматическая и поддерживающая терапия.

Лекарственное взаимодействие:

Комбинации, применение которых не рекомендуется
Дисульфирам - Риск развития острых психотических эпизодов или спутанности сознания, которые являются обратимыми после отмены препарата (интервал между назначением - не менее 2 недель).
Этанол - дисульфирамоподобная реакция (приливы, эритема, рвота, тахикардия).

Необходимо избегать употребления алкогольных напитков и приема лекарственных средств, содержащих спирт. Прежде чем возобновить употребление алкогольных напитков или спиртосодержащих лекарственных препаратов, следует принять во внимание полное выведение лекарственных средств, учитывая период их полувыведения.
Комбинации, требующие соблюдения мер предосторожности при применении
Оральные антикоагулянты (варфарин): повышение эффективности пероральных антикоагулянтов и риск кровотечения (уменьшение его катаболизма в печени). Протромбиновое время следует контролировать чаще. Дозу пероральных антикоагулянтов следует корректировать во время лечения метронидазолом через 8 дней после отмены.
 У многих пациентов зарегистрировано увеличение активности пероральных антикоагулянтов при одновременной антибактериальной терапии. Инфекционные и воспалительные состояния пациента вместе с его возрастом и общим состоянием являются факторами риска в этом контексте. Однако в этих обстоятельствах неясно, какую роль играет само заболевание или его лечение при возникновении нарушений протромбинового времени. Некоторые классы антибиотиков чаще приводят к этому взаимодействию, в частности фторхинолоны, макролиды, циклонамы, ко-тримоксазол и некоторые цефалоспорины.
Векуроний (не деполаризующий кураремиметик): метронидазол может потенцировать эффект векурония.

Комбинации, которые необходимо учитывать:

5-фторурацил: увеличение токсичности 5-фторурацила из-за уменьшения его клиренса.
Литий: удержание лития, сопровождающееся свидетельством возможного повреждения почек, было зарегистрировано у пациентов, получавших одновременно литий и метронидазол. Применение лития должна быть сужена или отменена перед введением Метронидазола. Плазменные концентрации лития, креатинина и электролитов должны контролироваться у пациентов, получавших лечение литием, пока они получают метронидазол.

Хлестиромин может замедлять или снижать всасывание метронидазола.
Барбитураты - фенобарбитал может индуцировать метаболизм метронидазола, что может привести к снижению эффективности метронидазола.
Циметидин ингибирует метаболизм метронидазола.

Одновременный прием метронидазола и субстратов CYP3A4 (например, амидоарона, такролимуса, циклоспорина, карбамазепина и хинидина) может повысить соответствующие уровни CYP3A4-субстрата в плазме. Необходимо контролировать концентрацию субстратов CYP3A4 в плазме.
Бусульфан: Концентрация бусульфана в плазме может увеличиваться во время одновременного приема метронидазола, что может привести к серьезной токсичности бусульфана.

Лабораторные тесты:

Метронидазол может иммобилизовать трепонему и, следовательно, может привести к ложноположительному тесту Нельсона.
 Метронидазол может влиять на определение сывороточной аспартаттрансаминазы (АСТ), аланинтрансаминазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛАД), триглицеридов и определения глюкозо-гексокиназы. Метронидазол вызывает увеличение поглощения ультрафиолета при длине волны 340 нм, что приводит к ложно уменьшенным значениям.

Особые указания:

Заболевание печени: Метронидазол в основном метаболизируется путем окисления в печени. Существенное нарушение клиренса метронидазола может наблюдаться при наличии развитой печеночной недостаточности. Должны тщательно рассмотреть соотношение риск/польза при применении метронидазола для лечения трихомониаза. Плазменные уровни метронидазола должны тщательно контролироваться.
 Зарегистрированы случаи тяжелой гепатотоксичности/острой печеночной недостаточности, в том числе со смертельным исходом у пациентов с синдромом Кокейна сразу после начала лечения, с продуктами, содержащими метронидазол для системного применения. Поэтому в этой популяции метронидазол следует использовать после тщательной оценки риска и только в случае отсутствия альтернативного лечения. Функциональные тесты печени должны выполняться непосредственно перед началом терапии в течение и после окончания лечения до тех пор, пока функция печени не окажется в пределах нормы, или пока не будут достигнуты базовые значения. Если во время лечения показатели функции печени заметно повышаются, препарат следует прекратить.
 Пациентам с синдромом Кокейна следует немедленно сообщать о любых симптомах потенциального поражения печени своему врачу и прекратить прием метронидазола.
Заболевание центральной нервной системы: Метронидазол следует использовать с осторожностью у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы. Лечение должно быть отменено в случае атаксии, головокружения или путаницы. Риск обострения неврологического состояния следует учитывать у пациентов с тяжелыми центральными и периферическими неврологическими заболеваниями, постоянной или прогрессирующей парестезией и эпилепсией. Осторожность требуется у пациентов с активным заболеванием центральной нервной системы, за исключением абсцесса мозга.

Дисক্রазия крови: Метронидазол следует использовать с осторожностью у пациентов с признаками или историей развития дисক্রазии крови, так как после применения метронидазола наблюдались агранулоцитоз, лейкопения и нейтропения

Заболевание почек: Метронидазол удаляется во время гемодиализа и должен назначаться после завершения процедуры.
Натрий ограниченные пациенты: Может быть вредным для пациентов на низкой натриевой диете.

Алкоголь: Пациентам следует рекомендовать не принимать алкоголь во время терапии метронидазолом и не менее 48 часов после применения из-за дисульфирамоподобного эффекта (промывка, рвота, тахикардия).
Интенсивная или длительная терапия метронидазолом: Как правило, продолжительность терапии с использованием метронидазола в/в или других производных имидазола обычно составляет менее 10 дней. Этот период может быть превышен только в отдельных случаях после тщательной оценки риск/польза. Только в редких случаях лечение должно повторяться. Ограничение продолжительности лечения необходимо, поскольку повреждение клеток человеческого зародыша не может быть исключено.

Интенсивная или длительная терапия метронидазолом должна проводиться только в условиях тщательного наблюдения за клиническими и биологическими эффектами и под руководством специалиста. Если требуется длительная терапия, врач должен иметь в виду возможность периферической невропатии или лейкопении. Оба эффекта обычно обратимы.

При длительном лечении следует проверять наличие нежелательных эффектов, таких как парестезия, атаксия, головокружение и судорожные кризы. Режимы высоких доз были связаны с временными эпилептиформными судорогами.

Мониторинг: Регулярный клинический и лабораторный контроль (в том числе лейкоцитарная формула) рекомендуется в случаях высоких доз или длительного лечения, в случае рецидивов от дисক্রазии крови, при тяжелой инфекции и тяжелой печеночной недостаточности.

Общая: Пациентам следует предупредить, что метронидазол может окрасивать мочу в более темный цвет (из-за метаболита метронидазола).
Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами:

При появлении побочных эффектов со стороны ЦНС следует воздержаться от управления автомобилем и работы с потенциально опасными механизмами.

Форма выпуска:

Раствор для инфузий 100 мл в стеклянной бутылке или в полиэтиленовом мешке. Одна бутылка или мешок вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.



Условия хранения:
 Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать.

Срок хранения:

Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска:

По рецепту врача.

Произведено для:

Vegapharm LLP
 Лондон, Великобритания

Производитель:

НПФ Профарма
 ул. Мыслым Кета
 Тирана - АЛБАНИЯ