

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ «МЕТРАЛИН»

**Торговое название :** Метралин

**Действующее вещество (МНН):** метронидазол

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий

**Состав:**

*активное вещество:* метронидазола - 5,0 г.

*вспомогательные вещества:* натрия хлорида-7,0 г, динатриевой соли

этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б)- 0,1 г, воды для инъекций - до 1000 мл.

**Описание :** прозрачная жидкость с желтоватым оттенком.

**Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное и противопротозойное средство.

**Код АТХ:**J01XD01

### Фармакологические свойства

#### 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:*

<i>Простейшие</i>	<i>Грамотрицательные (облигатные) анаэробы(споро- и не спорообразующие)</i>	<i>Грамположительные анаэробы</i>	<i>Другие</i>
Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis (Giardia lamblia, Lamblia intestinalis, Giardia duodenalis), Lamblia spp.	<i>бактероиды:</i> Bacteroides spp., Bacteroides caccae, Bacteroides fragilis. Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus; <i>фузобактерии:</i> Prevotella bivia, Prevotella buccae, Prevotella disiens, Fusobacterium spp. ; <i>другие:</i> Veillonella spp.	Eubacterium spp., Clostridium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.	Gardnerella vaginalis

Трихомонацидное действие (гибель 99% приведенных выше простейших) наблюдается при концентрации препарата 2,5 мкг/мл в течение 24 ч. МПК (минимальная подавляющая концентрация) для этих штаммов составляет 0,125-6,25 мкг/мл. Для анаэробных микроорганизмов МПК<sub>90</sub> составляет 8 мкг/мл. 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 синергически с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов.

Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает сенсibilизацию к алкоголю (дисульфирамоподобное действие), стимулирует репаративные процессы.

#### Фармакокинетика

Концентрация препарата в плазме крови имеет линейную зависимость от введенной дозы. Внутривенное капельное введение препарата в дозе 100-4000 мг в течение 8 часов сопровождается линейным достижением максимальной концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ) – составляет от 6 до 40 мкг/мл в зависимости от дозы. Однократное струйное введение раствора, содержащего 500 мг метронидазола, создает концентрацию в плазме крови в среднем 11,7-18 мкг/мл. Время достижения максимальных концентраций в крови ( $T_{max}$ ) – 30-60 минут, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 6-8 часов. При внутривенном (в/в) введении 500 мг в течение 20 мин,  $C_{max}$  в сыворотке крови через час – 35,2 мкг/мл, через 4 часа – 33,9 мкг/мл, через 8 часов – 25,7 мкг/мл; минимальная концентрация препаратов в крови ( $C_{min}$ ) при последующем введении – 18 мкг/мл. При нормальном желчеобразовании концентрация метронидазола в желчи после в/в введения может значительно превышать концентрацию в плазме.

#### *Распределение*

Связь с белками плазмы – 10-20%. Метронидазол имеет большой объем распределения ( $V_d$ ): у взрослых – 0,55 л/кг, у новорожденных – 0,54-0,81 л/кг.

Метаболизируется (около 30-60%) путём гидроксирования, окисления и глюкоронирования. Основной метаболит – 2 оксиметронидазол также оказывает противопротозойное и противомикробное действие.

Метронидазол обладает высокой проникающей способностью, достигая бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма, включая:

- лёгкие;
- почки;
- печень;
- мозг;
- кожу;
- спинномозговую жидкость;
- желчь;
- слюну;
- амниотическую жидкость;
- полость абсцессов;
- вагинальный секрет;
- семенную жидкость;
- грудное молоко;

Проникает через гемато-энцефалический и плацентарный барьеры.

#### *Выведение*

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) при нормальной функции печени составляет в среднем 8 часов (от 6 до 12 часов). При алкогольном поражении печени – 18 часов (от 10 до 29 часов), у новорожденных: родившихся при сроке беременности 28-30 недель примерно 75 часов, соответственно 32-35 недель – 35 часов, 36-40 недель – 25 часов.

Около 60-80% метронидазола и его метаболитов выводится с мочой (20% в неизменном виде), 6-15% – через кишечник. Почечный клиренс – 10,2 мл/мин.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У больных с нарушением функции печени отмечается снижение клиренса метронидазола. Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе ( $T_{1/2}$  сокращается до 2,6 часов). При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах.

### **Показания к применению**

- Протозойные инфекции:
  - ✓ внекишечный амебиоз, включая амёбный абсцесс печени, кишечный амебиоз (амёбная дизентерия);

- ✓ трихомониаз;
- ✓ гiardиазис;
- ✓ балантидиаз;
- ✓ лямблиоз;
- ✓ кожный лейшманиоз;
- ✓ трихомонадный вагинит;
- ✓ трихомонадный уретрит;
- Инфекции, вызываемые *Bacteroides* spp. (вт. ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*):
  - ✓ инфекции костей и суставов;
  - ✓ инфекции центральной нервной системы (ЦНС), в т. ч. менингит, абсцесс мозга;
  - ✓ бактериальный эндокардит
  - ✓ пневмония, эмпиема и абсцесс легких;
- Инфекции, вызываемые видами *Bacteroides*, включая группу *Bacteroides fragilis*, видами *Clostridium*, *Peptococcus* и *Peptostreptococcus*:
  - ✓ инфекции брюшной полости (перитонит, абсцесс печени);
  - ✓ инфекции органов таза (эндометрит, эндомиометрит, аднексит и бактериальный вагиноз);
  - ✓ инфекции кожи и мягких тканей (в т. ч. газовая гангрена (анаэробная гангрена, мионекроз));
  - ✓ сепсис;
- Псевдомембранозный колит (связанный с применением антибиотиков);
- Комбинированная терапия тяжелых смешанных аэробно-анаэробных инфекций, в т. ч. заболевания пародонта, гнойно-воспалительные процессы челюстно-лицевой области;
- Гастрит или язва двенадцатиперстной кишки, связанные с *Helicobacter pylori*;
- Профилактика послеоперационных осложнений (особенно вмешательства на ободочной кишке околоректальной области, аппендэктомия, гинекологические операции);
- Лучевая терапия больных с опухолями – в качестве радиосенсибилизирующего средства, в случаях, когда резистентность опухоли обусловлена гипоксией в клетках опухоли.

### Способ применения и дозы

Метралин вводят внутривенно (в/в) капельно.

Доза зависит от тяжести заболевания, типа инфекции, состояния организма, возраста, веса и функции почек у пациента.

Метронидазол, раствор для инфузий, не рекомендуется смешивать с другими лекарственными препаратами!

*Взрослым и детям старше 12 лет* начальная доза составляет 500-1000 мг, внутривенно капельно (длительность инфузии - 30 - 40 минут), а затем каждые 8 часов по 500 мг со скоростью 5 мл/мин. Максимальная суточная доза — не более 4 г. Средний курс лечения – 7 дней (определяется индивидуально). При необходимости, в/в введение продолжают в течение более длительного времени. По показаниям, в зависимости от характера инфекции, осуществляют переход на поддерживающую терапию пероральными формами метронидазола.

*Детям в возрасте до 12 лет* метронидазол вводят 7,5 мг/кг массы тела в 3 приема со скоростью 5 мл в минуту.

Для профилактики анаэробной инфекции перед плановой операцией на тазовых органах и мочевыводящих путей:

- *взрослым и детям старше 12 лет* метронидазол назначают в виде инфузий в дозе 500-1000 мг, в день операции и на следующий день - в дозе 1500 мг/сут (по 500 мг каждые 8 часов). Через 1-2 дня обычно переходят на поддерживающую терапию пероральными формами метронидазола.

- *Детям в возрасте до 12 лет* рекомендуется введение метронидазола внутривенно капельно по той же схеме в разовой дозе 7,5 мг/кг массы тела. Максимальная суточная доза у детей в возрасте до 12 лет – 22,5 мг/кг массы тела.

*В качестве радиосенсибилизирующего средства* вводят в/в капельно, из расчёта 160 мг/кг или 4-6 г/м<sup>2</sup> поверхности тела за 30-60 минут до начала облучения. Применяют перед каждым сеансом облучения в течение 1-2 недель. В оставшийся период лучевого лечения Метралин не применяют. Максимальная разовая доза не должна превышать 10 г, курсовая – 60 г. Для снятия интоксикации, вызванной облучением, применяют капельное введение растворов глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида.

*Применение в особых клинических случаях*

Больным с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и клиренсом креатинина (КК) менее 30 мл/мин и/или печеночной недостаточностью максимальная суточная доза – не более 1000 мг, кратность приёма – 2 раза в сутки.

### **Побочные действия**

*Аллергические реакции:* реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, зуд, лихорадка), крапивница, гиперемия кожи, многоформная экссудативная эритема (в т. ч. злокачественная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона), ангионевротический отёк (отёк Квинке), анафилактическая реакция.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, раздражительность, повышенная возбудимость, слабость, бессонница, периферическая невропатия (полиневропатия, нейропатия нерва), редко (при длительном применении) – судороги, сонливость, депрессия, нарушение координации, атаксия, спутанность сознания, галлюцинации.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* уплощение зубца Т на ЭКГ.

*Со стороны дыхательной системы:* заложенность носа.

*Со стороны пищеварительной системы:* обложенность языка, горький, металлический привкус во рту, сухость во рту, глоссит, стоматит, отсутствие аппетита, диарея, анорексия, тошнота, рвота, схваткообразная боль внизу живота, кишечная колика, запоры, панкреатит, редко – холестаза, желтуха..

*Со стороны мочеполовой системы:* дизурия, цистит, полиурия, недержание мочи, кандидоз, окрашивание мочи в красно-коричневый цвет (вызывает метаболит метронидазола, не имеет клинического значения).

*Со стороны костно-мышечной системы:* артралгии.

*Со стороны лабораторных показателей:* обратимая нейтропения и лейкопения, редко – повышение активности печеночных ферментов.

*Местные реакции:* тромбофлебит (боль, покраснение или отечность в месте инъекции).

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к препарату (в т. ч. к другим производным нитромидазола);
- лейкопения (в т. ч. в анамнезе);
- органические поражения ЦНС (в т. ч. эпилепсия);
- болезни крови;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- I триместр беременности;

*С осторожностью:*

- беременность II и III триместры (только по жизненным показаниям);
- почечная и/или печеночная недостаточность.

### **Лекарственные взаимодействия**

Метралин, раствор для инфузий не рекомендуется смешивать с другими лекарственными средствами!

Метралин усиливает действие *непрямых антикоагулянтов* (варфарин, аценокумарол), что ведёт к увеличению протромбинового времени, поэтому необходима коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

Одновременное применение с *дисульфирамом* (эспераль) может привести к развитию различных неврологических симптомов, поэтому не следует назначать метронидазол больным, которые принимали дисульфирам в течение последних двух недель.

Одновременное применение *алкоголя* и Метралина вызывает дисульфирамоподобные реакции (схваткообразная боль в животе, тошнота, рвота, головная боль, гиперемия кожи).

*Циметидин* ингибирует метаболизм Метралина, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных явлений.

Одновременное назначение препаратов, *стимулирующих ферменты микросомального окисления в печени* (*фенобарбитал, фентоин*), может ускорять элиминацию Метралина, в результате чего понижается его концентрация в плазме.

При одновременном приёме с *препаратами лития* (например, лития карбонат), может повышаться концентрация последнего в плазме и развитие симптомов интоксикации, поэтому перед началом применения препарата необходимо снизить дозу лития или прекратить его приём на время лечения.

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

Одновременное применение *циклоспорина* с Метралином может привести к повышению уровня циклоспорина в плазме крови, что требует лабораторного контроля (определение уровня циклоспорина в плазме крови).

Метралин снижает клиренс *фторурацила*, в связи с чем повышается его токсичность.

*Сульфаниламиды* и некоторые антибиотики усиливают противомикробное действие Метралина.

Возможно одновременное назначение при лечении инфекций смешанной анаэробно-аэробной этиологии Метралина и антибактериальных препаратов из групп *пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, фторхинолонов, а также клиндамицина, хлорамфеникола и ванкомицина*.

Метралин не следует применять одновременно с *астемизолом, терфенадином*, т.к. метронидазол подавляя метаболизм астемизола, терфенадина, увеличивает их концентрацию в плазме.

Одновременный прием *амиодарона* и метронидазола может привести к повышению риска кардиотоксичности (продолгация интервала Q–T, трепетание и фибрилляция желудочков, остановка сердца).

При совместном применении Метралина с *диданозином*, увеличивается вероятность развития панкреатита и периферических нейропатий.

Одновременное введение Метралина с другими *растворами, содержащими соли натрия*, может привести к задержке натрия в организме.

### **Особые указания**

При назначении следует определить чувствительность к Метралину выделенных возбудителей.

Препарат нельзя применять в случае обнаружения видимых изменений в растворе.

Употребление спиртных напитков во время курса терапии Метралином строго запрещено (возможно развитие дисульфирамоподобной реакции: спастические боли в животе, тошнота, рвота, головная боль, внезапный прилив крови к лицу).

При заболеваниях печени выведение Метралина замедляется, что может привести к его кумуляции. В этом случае необходима коррекция дозы. У больных с печеночной энцефалопатией раствор следует применять с осторожностью.

Также с осторожностью назначают пациентам, получающим глюкокортикостероиды, при предрасположенности к отёкам, а также при наличии острых и тяжело протекающих заболеваний центральной нервной системы.

В комбинации с амоксициллином не рекомендуется применять у пациентов моложе 18 лет.

При лейкопении возможность продолжения лечения зависит от риска развития инфекционного процесса.

Появление атаксии, головокружения и любое другое ухудшение неврологического статуса больных требует прекращения лечения.

Может иммобилизовать трепонемы и приводить к ложноположительному тесту Нельсона.

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 трёх очередных циклов до и после менструации.

После лечения лямблиоза, если симптомы сохраняются, через 3-4 недели следует провести 3 анализа кала с интервалами в несколько дней (у некоторых успешно леченных больных непереносимость лактозы, вызванная инвазией, может сохраняться в течение нескольких недель или месяцев, напоминая симптомы лямблиоза).

Препарат может искажать результаты определения активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, уровня глюкозы в крови.

При применении препарата может определяться незначительная лейкопения, поэтому в начале и в конце терапии целесообразно контролировать количество лейкоцитов периферической крови. При длительности лечения более 10 дней необходим регулярный лабораторный контроль крови.

При применении препарата может наблюдаться обострение кандидоза.

*Применение при беременности и в период лактации*

Метронидазол проникает через плаценту, поэтому не следует назначать препарат в первый триместр беременности, в дальнейшем следует применять только в том случае, если потенциальная польза от применения препарата для матери, превышает возможный риск для плода.

Поскольку метронидазол проникает в грудное молоко, достигая в нем концентраций, близких концентрациям в плазме крови, рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время лечения препаратом.

*Влияние на способность управлять автомобилем сложными механизмами*

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможны головокружение, нарушение сознания, галлюцинации, судороги, нарушение координации движений, атаксия).

## **Передозировка**

*Симптомы:* тошнота, рвота, атаксия, при приёме в качестве радиосенсибилизирующего средства – судороги, периферическая невропатия, эпилептические припадки.

*Лечение:* симптоматическое. Специфического антидота нет. Метралин и его метаболиты хорошо выводятся при гемодиализе. При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах.

## **Форма выпуска**

0,5 % раствор для инфузий в полипропиленовых флаконах по 100 мл

## **Условия хранения**

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

Не замораживать!  
Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Не применять, в случае помутнения раствора или выпадения в осадок.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Организация -производитель:**

СП ООО "Jurabek Laboratories"

Республика Узбекистан, 100003, г. Ташкент, ул. Алмазар 165,

тел/факс: (99878) 150 03 03

Web:[www.jurabek.uz](http://www.jurabek.uz).