

## 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**METRIS**<sup>®</sup> Intravenous Infusion (5 mg/ml)**МЕТРИС**<sup>®</sup> разтвор за инфузия (5 mg/ml)

## 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бутилка съдържа:

Бутилка от 10 ml	Бутилка от 20 ml	Бутилка от 50 ml	Бутилка / сак от 100 ml
Metronidazole 50 mg.	Metronidazole 100 mg.	Metronidazole 250 mg.	Metronidazole 500 mg.

За помощните вещества виж т. 6. 1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

**МЕТРИС**<sup>®</sup> е разтвор за инфузия (5mg/ml). Чист, бистър, бледожълт, стерилен изотоничен разтвор за инфузия.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1 ПОКАЗАНИЯ

Метрис<sup>®</sup> разтвор за инфузия е показан за профилактика и лечение на инфекции, които са причинени или се предполага, че се дължат на анаеробни бактерии.

Показан е за:

- Предотвратяване на постоперативни инфекции, причинени от анаеробни бактерии и по-специално от видовете *Bacteroides* и анаеробни стрептококи.
- Лечение на септицемия, бактериемия, перитонити, мозъчен абсцес, некротична пневмония, остеомиелит, родилен сепсис, абсцес на таза, параметрит и постоперативни инфекции, от които са изолирани патогенни анаероби.

## 4.2 ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Метрис<sup>®</sup> разтвор за инфузия се прилага интравенозно само при пациенти, при които не е възможен прием през устата.**Режим на дозиране:****Възрастни и деца над 12 годишна възраст:**

500mg (100 ml), въведени за период от 30-60 минути, на интервал от 8 или 12 часа.

**Деца под 12 годишна възраст**

20 до 30mg/kg дневно в 2 или 3 венозни инфузии.

**Анаеробни инфекции**

Седемдневното лечение е достатъчно за повечето пациенти, но в зависимост от клиничната и бактериологична оценка, лекарят може да прецени удължаване на лечението за унищожаване на инфекцията от места, които не могат да бъдат дренирани или са предразположени към ендогенна реконтаминация от анаеробни патогени от червата, мезофаринкса или гениталния тракт.

**Профилактика срещу анаеробни инфекции****Възрастни**

500mg, (100ml), въведени интравенозно за период от 30-60 минути, на интервал от 8-12 часа.

**Деца**

В зависимост от теглото на детето обемът на течността за инфузия се определя на базата на 20-30 mg/kg в 2 или 3 интравенозни инфузии. Количеството на разтвора за инфузия, както и честотата на прилагане са същите, както при възрастни.

**Лечение на установени анаеробни инфекции**

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-12265/30.03.06688/07.01.06 *Метри*

**Възрастни:**

1 до 1.5 g дневно в 2 или 3 венозни инфузии. В зависимост от състоянието на пациента парентералната терапия може да бъде сменена с перорален прием на метронидазол в същата дозировка.

**Деца:**

20-30 mg/kg в 2 или 3 интравенозни инфузии.

**Пациенти в напреднала възраст:**

Препоръчва се прилагането да става с повишено внимание, поради наличие на ограничена информация за лекарственото модифициране.

**4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Метрис<sup>®</sup> не трябва да се прилага на болни със свръхчувствителност към metronidazole или други препарати с нитроимидазолова структура. Едновременното прилагане на metronidazole и disulfiram причиняват остра психоза и обърканост.

**4.4 СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА****Дългосрочно лечение**

За лечение над 10 дни се препоръчват хематологични тестове. Ако има признаци за наличие на левкопения, приемът на Метрис<sup>®</sup> се спира незабавно.

**Увредена сърдечна функция**

Изисква се внимание във връзка с количеството натрий в инжекцията (0.135 mmol/ml)

**Увредена чернодробна функция**

Тъй като metronidazole се метаболизира частично в черния дроб, се изисква специално внимание при пациенти с увредена чернодробна функция. Необходимо е намаляване на дозата и мониториране на серумните нива.

**Увредена бъбречна функция**

При пациенти, които са на хемодиализа два пъти седмично, metronidazole и основните му активни метаболити се екскретират бързо по време на 8 часовият период на диализа, в резултат на което плазмената концентрация бързо пада под терапевтичната. Това води до необходимост от допълнителна доза metronidazole за възстановяване на необходимата плазмена концентрация. При пациенти с увредена бъбречна функция плазменият полуживот на metronidazole остава непроменен, но този на неговите метаболити се увеличава 4 или повече пъти. Акумулацията на хидроксиметаболита има връзка със страничните ефекти и измерването на неговата плазмена концентрация се препоръчва да бъде чрез високоефективна течна хроматография.

Фармакокинетиката на Метрис<sup>®</sup> се променя при наличие на анурия, налице е задържане на метаболити, клиничното значение на което е неизвестно.

**Кандидомикоза**

Възможно е бързо развитие на Candida в гастроинтестиналния и гениталния тракт по време на терапия с Метрис<sup>®</sup> и може да наложи лечение с противогъбичен агент.

**Други**

- ◆ Metronidazole няма директна активност срещу аеробни и факултативни анаеробни бактерии
- ◆ Препоръчва се постоянен клиничен и лабораторен мониторинг при използване над 10 дни
- ◆ Има вероятност след елиминиране на *Trichomonas vulgaris* да се развие гонококова инфекция
- ◆ Елиминационният полуживот на metronidazole остава непроменен при наличие на нарушена бъбречна функция, следователно дозата не се нуждае от редукция. Такива пациенти задържат метаболити на metronidazole, клиничното значение на което е неизвестно

- ◆ При пациенти на хемодиализа metronidazole и неговите метаболити са отстранени по време на 8 часовия период на диализа, в резултат на което се налага повторно назначение след хемодиализата
- ◆ Не се налага регулиране на дозата на metronidazole при пациенти с нарушена бъбречна функция, които претърпяват периодична перитонеална диализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа
- ◆ Metronidazole се метаболизира главно чрез чернодробно окисление. Съществено въздействие върху клирънса на metronidazole може да окаже наличието на силна чернодробна недостатъчност. Значителна кумулация може да се появи при пациенти с чернодробна енцефалопатия, в резултат на което високите плазмени концентрации на metronidazole могат да усилят симптомите на енцефалопатията. Следователно той трябва да бъде предписван с внимание при пациенти с чернодробна енцефалопатия. Дневната доза трябва да бъде намалена до 1/3 веднъж дневно.
- ◆ Аспартат аминокислотите могат да дадат изключително ниски стойности при пациенти, третирани с metronidazole, в зависимост от използвания метод
- ◆ Metronidazole трябва да бъде използван с внимание при пациенти със заболявания на ЦНС
- ◆ Cefuroxim е физически и химически съвместим с metronidazole. Лекарствата по-долу са показали физическа съвместимост по отношение на рН и външен вид с Метрис® разтвор за инфузия по време на периода на прием, въпреки че няма доказателства за химическа стабилност: amikacin sulphate, ampicillin sodium, carbencillin sodium, cephalosporin sodium, cefotaxime sodium, cephalothin sodium, chloramphenicol sodium succinate, clindamycin phosphate, gentamicin sulphate, hydrocortisone sodium succinate, latamoxef disodium, netilmicin sulphate, tobramycin sulphate.
- ◆ при пациенти, поддържани на интравенозни разтвори, Метрис® трябва да бъде разреждан с подходящ обем физиологичен разтвор, смес от физиологичен разтвор и декстроза, 5% разтвор на декстроза или инфузионен разтвор на натриев хлорид (20 и 40mmol/l). Независимо от това Метрис® не трябва да бъде смесван с други вещества.

#### 4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

1. Докладвани са клинично важни взаимодействия между metronidazole и варфарин. Установено е, че metronidazole увеличава протромбиновото време. Желателно е прекъсване на лечението с перорални антикоагуланти 24 преди приемане на metronidazole.
2. Едновременното прилагане на metronidazole и дисулфирам причиняват остра психоза и обърканост.
3. Препоръчва се да се избягва смесването на венозни инфузии на различни лекарства и спазването на следното правило: Метрис® не трябва да се комбинира с други лекарства.

Препоръчва се пациентите да не приемат алкохол по време на лечението с Метрис® и поне 48 часа след това, поради вероятност от дисулфирам-подобна реакция.

Има данни за известно потенциране на антикоагулантната терапия при съвместно използване на metronidazole и варфаринподобни орални антикоагуланти. Дозата на последните може да се наложи да бъде редуцирана. Протромбиновото време изисква мониториране. Няма взаимодействие с хепарин.

Задръжка на литий, придружена с доказателства за възможно увреждане на бъбреците е докладвана за пациенти, лекувани едновременно с литий и metronidazole. Плазмените концентрации на литий, креатинин и електролити трябва да бъдат мониторираны при пациенти, лекувани с литий, приемащи metronidazole.

Пациенти, приемащи фенобарбитал метаболизират metronidazole в много по-висока степен, намалявайки полуживота на приблизително 3 часа.

Metronidazole намалява клирънса на 5-флуорурацил, което води до увеличена токсичност на 5-флуорурацил.

Пациенти, приемащи циклоспорин, са подложени на риск от повишаване на серумните нива. Серумният циклоспорин и серумният креатинин трябва да бъдат тясно мониторираны, когато се налага коадминистрация.

#### 4.6. УПОТРЕБА ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

##### Използване по време на бременност

Metronidazole не трябва да се приема през първия триместър на бременността, тъй като преминава плацентата и навлиза бързо в кръвообръщението на плода. Въпреки това, не е показал тератогенен ефект при проучвания при хора и животни. Препоръчва се използването за лечение на трихомониаза във втори и трети триместър да бъде ограничавано за тези пациенти, при които локалното лечение се оказва незадоволително за контролиране на симптомите. В животозастрашаващи ситуации да се има предвид съотношението риск/полза. Феталният алкохолен синдром, дължащ се на ацеталдехид ще предпази бременната жена от едновременния прием на алкохол и metronidazole.

Metronidazole инхибира ензима алдехиддеhidрогеназа, което позволява акумулация на ацеталдехид.

##### Използване по време на лактация

Metronidazole се секретира в майчиното мляко, като достига най-високи концентрации между 2 и 4 часа след приемане, които намаляват през следващите 12-24 часа. Имайки предвид туморния и мутагенен потенциал на Метрис<sup>®</sup>, кърменето трябва да се ограничи за 12-24 часа след приемането му.

#### 4.7. ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможна поява на сънливост, замаяност, обърканост, халюцинации, конвулсии или краткотрайни визуални смущения, в резултат на което не се препоръчва шофиране и работа с машини при поява на тези симптоми.

#### 4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

По време на интензивна или продължителна терапия с Метрис<sup>®</sup> са докладвани няколко случая на периферна невропатия или краткотрайни епилептични припадъци. В повечето случаи невропатията отшумява след прекратяване на лечението или редуциране на дозата. Има данни за умерена левкопения при някои пациенти, но броят на белите кръвни клетки винаги се връща към нормални стойности преди или след завършване на лечението.

Лекари, които планират продължителна терапия за облекчаване на хронични състояния, за период по-дълъг от препоръчвания трябва да оценят възможните терапевтична полза спрямо риска от периферна невропатия.

Сериозни нежелани реакции се появяват рядко при стандартно предписвани режими. Вкусови смущения, мукозит на устната лигавица, обложен език, гадене, повръщане, гастроинтестинални проблеми, анорексия, уртикария и ангиоедем са рядко срещани. Рядко настъпва анафилаксия. Може да настъпи мултиформен еритем, което да се отрази на лекарственото елиминиране.

Много рядко са докладвани необичайни тестове на чернодробната функция, холестатични хепатити, жълтеница и панкреатити, отразяващи се на лекарственото елиминиране.

Агранулоцитоза, неутропения, тромбоцитопения и панцитопения, често отразяващи се на лекарственото елиминиране, са докладвани много рядко, въпреки наличие на данни за смъртни случаи.

Сънливост, замаяност, главоболие, атаксия, кожни обриви, пруритус, некоординирани движения, потъмняване на урината, дължащо се на метаболити на metronidazole, миалгия, артралгия и временни зрителни смущения, като диплопия и миопия са докладвани много рядко.

Психотични смущения, като объркване и халюцинации са наблюдавани много рядко.

#### 4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Няма специфичен антидот при предозирание. Лечението е симптоматично.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Метрис® разтвор за инфузия е показан за профилактика и лечение на инфекции, които са причинени или се предполага, че се дължат на анаеробни бактерии. Той е активен срещу широк спектър патогенни микроорганизми и по-специално срещу видовете *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Clostridia*, *Eubacteria*, анаеробни коки и *Gardnerella vaginalis*.

Metronidazole има антипротозойна и антибактериална активност срещу *Trichomonas vaginalis* и други протозои включително *Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia*.

В присъствието на смесена флора (аероби и анаероби) metronidazole действа синергично с антибиотиците, ефективни срещу аеробните патогени. Metronidazole самостоятелно няма директна активност срещу аероби и факултативни анаероби.

#### 5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

##### Разпределение

Метронидазол прониква добре във всички тъкани, органи и телесни течности (включително мозък, цереброспинална течност, възпалени кухини, слюнка, жлъчка, вагинални секрети, амниотична течност и майчино мляко) т.е. притежава голям обем на разпределение, който достига до 80% от телесната маса. Концентрацията на метронидазол в тъканите и ликвора след 4-6 часа достига до 80-90% от серумните концентрации. В много малка степен се свързва с плазмените протеини (до 20%).

##### Метаболизъм

Метронидазол се метаболизира главно в черния дроб. Образуват се предимно метаболити в резултат на окисление, които се излъчват като глюкурониди основно чрез урината. Предсистемният метаболизъм на веществото е незначителен. Метаболизмът е забавен при пациенти с чернодробни заболявания. Възможна е кумулация на метаболитите при болни с бъбречна недостатъчност.

##### Екскреция

Метронидазол в непроменен вид (10-20%) и метаболитите му се излъчват предимно чрез урината под формата на глюкурониди. С фекалиите се излъчва до 15% от приетата доза. Метронидазол и метаболитите му се отстраняват бързо с хемодиализа.

#### 5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

##### Мутагенност

Има данни за проявена мутагенност на metronidazole спрямо бактериални и някои животински видове, както и за поява на хромозомни аберации след дълга употреба, а в един случай след 7 дневно лечение. Докато съществуват незадоволителни експериментални доказателства, трябва да се има предвид съществуването на потенциален риск при предписване на metronidazole, особено на бременни.

##### Канцерогенност:

Наблюдавана е туморна активност при хронично орално прилагане на metronidazole при мишки и плъхове, като най-ясно изразени са били пулмонарните лезии при мишки. Всичките 5 изследвания с мишки доказват това, включително едно изследване, при което дозирането е било на всяка четвърта седмица. Едно от изследванията сочи увеличение на злокачествените лимфоми и белодробни неоплазми, свързани с времето на полуживот на metronidazole. Дългосрочните изследвания на токсичността сочат значително увеличение на различни неоплазми, особено тумори на млечните жлези. Две изследвания на туморната активност при хамстери са докладвани за негативни. Резултатите на 771 жени, лекувани за *T. vaginalis* в ретроспективно епидемиологично проучване не показват значително увеличение на ракова

заболеваемост. Рискът от канцерогенност подчертава нуждата от избягване на безразборната употреба на metronidazole.

#### Токсичност при животни

Има данни, че LD<sub>50</sub> за кучета е 4.5g/kg, при мишки и плъхове е между 1-5 g/kg.

### 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

#### 6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ТЕХНИТЕ КОЛИЧЕСТВА

Sodium Chloride	7.9 mg/ml
Citric Acid Monohydrate	0.229 mg / ml
Anhydrous Disodium Hydrogen Phosphate	0.476 mg / ml
Water for injections	q.s.

#### 6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Metronidazole разтвор за инфузия не трябва да бъде комбиниран с cefamandole nafate, cefoxitin sodium, dextrose 10%w/v и инжекция, съставена от sodium lactate, penicillin G potassium.

#### 6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

Стъклени бутилки - 24 месеца

Сакове от ПВХ - 24 месеца

#### 6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

За стъклените бутилки от 10 ml, 20 ml, 50 ml или 100 ml: Да се съхранява под 30 °C! Да не се замразява! Да се пази от светлина!

За сак от ПВХ от 100ml : Да се съхранява под 25°C! Да се пази от светлина!

#### 6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Метрис® разтвор за инфузия се опакова в безцветни стъклени бутилки от 10 ml, 20 ml, 50 ml или 100 ml, затворена със запушалка от бромбутилова гума, алуминиева обкатка и предпазна капачка от пластмаса или сакове от ПВХ от 100 ml.

#### 6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е само за болнична употреба!

Да се използва аспирогенен комплект инструменти за инфузия и асептична техника.

Саковете са за еднократна употреба.

След употреба останалите количества от разтвора за инфузия трябва да се изхвърлят! Да не се използва, при установено изтичане на разтвора или ако разтворът не е бистър или съдържа видими частици!

Не смесвайте съдържанието на частично използвани контейнери!

### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CLARIS LIFESCIENCES LIMITED

Chacharwadi – Vasana, Ahmedabad

GUJARAT STATE

INDIA

### 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

### 9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

### 10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Март, 2004 г.

