

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metronidazol Nycomed, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg metronidasooli.

INN. Metronidazolium

Teadaolevat toimet omav abiained: laktoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge, ovaalse kujuga tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Metronidasoolile tundlike mikroorganismide ja algloomade poolt põhjustatud infektsioonid: kõhuõõne infektsioon, vaagna piirkonna infektsioon naistel, anaeroobne naha ja pehmete kudede infektsioon, anaeroobne luude ja liigeste infektsioon. *Clostridium difficile* diarröa. Trihhomonoos, giardiaas, amöbiaas.

Metronidasooli määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

Kliiniliselt oluline toimespekter. *Bacteroides* (ka *B. fragilis*), *Clostridium*, *Eubacterium*, *Entamoeba*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Trichomonas* (esineb resistentseid tüvesid).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Trihhomonoosi korral 2 g ühekordselt.

Bakteriaalse vaginiidi korral 2 g esimesel ja kolmandal päeval või 500 mg 2 korda ööpäevas 7 ööpäeva jooksul.

Seksuaalpartnereid tuleb ravida samaaegselt.

Akuutse amööbdüsenteeria või maksaabstsessi korral täiskasvanule 2 g ühekordselt 3 päeva jooksul. Lapsele vanuses 1...3 aastat võib anda $\frac{1}{4}$, vanuses 3...7 aastat $\frac{1}{3}$ ja vanuses 7...10 aastat $\frac{1}{2}$ täiskasvanu ööpäevasest annusest või 35...50 mg/kg ööpäevas, jagatud annustena.

Asümptomaatilise soolestiku amöbiaasi korral 500...750 mg 3 korda ööpäevas 5...10 ööpäeva jooksul.

Giardiaasi (lambliioosi) korral manustatakse 2 g ühekordse doosina 3 ööpäeva jooksul. Lapsele vanuses 1...3 aastat võib anda $\frac{1}{4}$, vanuses 3...7 aastat $\frac{1}{3}$ ja vanuses 7...10 aastat $\frac{1}{2}$ täiskasvanu ööpäevasest annusest või 35...50 mg/kg ööpäevas, jagatud annusteks.

Anaeroobsete infektsioonide korral täiskasvanule 500 mg 3 korda ööpäevas 7 ööpäeva jooksul ja lastele 7,5 mg/kg kohta iga 8 tunni järel.

Akuutse eluohtliku infektsiooni korral manustatakse metronidasooli algul parenteraalselt, hiljem minnakse üle suukaudsele manustamisele.

Aeroobse/anaeroobse segainfektsiooni võimaluse korral tuleb metronidasooli alati kombineerida laia aeroobse toimespektriga antibiootikumiga.

NB! Toimeaine suure sisalduse ja poolitusjoone puudumise tõttu ei sobi antud ravimvorm kõigi laste raviks.

Annustamine maksapuudulikkusega patsientidel

Kuna metronidasool metaboliseerub peamiselt hepaatilise oksüdeerumise teel, siis on tõenäoline, et tõsise maksafunktsiooni langusega patsientidel võivad metronidasool ja tema metaboliidid kuhjuda. Seetõttu tuleb metronidasooli manustada ettevaatusega ja vähendatud annustes patsientidele, kellel esineb tõsine maksapuudulikkus, eriti hepaatiline entsefalopaatia, kuna metronidasooli kõrvaltoimeid võivad selle haiguse sümptomeid süvendada. Nendele patsientidele võib manustada 1/3 ööpäevasest annusest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus metronidasooli või teiste nitroimidasooli derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raseduse esimene kolmandik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Metronidasooli tuleks ettevaatusega kasutada patsientidel:

- kellel esinevad kesknärvisüsteemi haigused (nt perifeerne neuropaatia või lühiajalised epileptilised krambid);
- kellel esinevad vere düskraasiad (nt leukopeenia);
- kellel esineb raske maksapuudulikkus (vt lõik 4.2);
- kes tarvitavad samaaegselt alkoholi (vt lõik 4.5).

Metronidazol Nycomed tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tungaltera derivaadid (nt Ergotamine tartrate)

Metronidasool inhibeerib tsütokroom P450 3A4-vahendatud tungaltera metabolismi, mille kõrvaltoimeks on suurenenud risk ergotismi (iiiveldus, oksendamine, vasospastiline isheemia) tekkeks.

Liitium

Liitiumi renaalne kliirens väheneb ja suureneb liitiumi tase plasmas ning liitiumi mürgistuse risk (nõrkus, treemor, ülisuur janu, segasus).

Fenobarbitaal

Suureneb metronidasooli hepaatiline metabolism ja seetõttu väheneb metronidasooli toime.

Karbamasepiin

Metronidasool võib inhibeerida karbamasepiini metabolismi ja suurendada sellega karbamasepiini seerumikontsentratsiooni ning põhjustada võimalikku mürgistust.

Fluorouratsiil

Metronidasool vähendab fluorouratsiili kliirensit, st fluorouratsiili sisaldus seerumis suureneb ja esineb risk mürgistuse tekkeks (granulotsütopeenia, aneemia, trombotsütopeenia, stomatiit, oksendamine).

Busulfaan

Metronidasool inhibeerib CYP3A4-vahendatud busulfaani metabolismi. Metronidasooliga koosmanustamine võib märkimisväärselt suurendada busulfaani kontsentratsiooni plasmas ja busulfaani mürgistuse riski.

Disulfiraam

Kõrvaltoimena esineb kesknärvisüsteemi mürgistus (segasusseisund, psühhootilised sümptomid).

Alkohol

Metronidasool võib alkoholiga koosmanustamisel esile kutsuda disulfiraamisarnase reaktsiooni (kõhukrambid, iiveldus, oksendamine, peavalu, nahaõhetus, hingamissageduse tõus, tahhükardia).

Metronidasooli ja varfariini koosmanustamisel on teatatud antikoagulaativse toime tugevnemisest. Nende koosmanustamisel tuleb määrata protrombiiniaega ning vajadusel varfariini annust vähendada.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Metronidasool läbib platsentaarbarjääri, saavutades platsentas sama kontsentratsiooni mis ema plasmas ja selle kasutamise ohutus raseduse ajal ei ole selge. Meta-analüüsid uuringutest, milles kasutati metronidasooli raseduse 1. trimestril näitasid, et teratogeense toime risk ei olnud suurenenud.

Siiski on metronidasooli kasutamine raseduse 1. trimestril vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Metronidasool eritub rinnapiima; kontsentratsioon rinnapiimas sarnaneb ema plasmakontsentratsiooniga. Imetamise ajal ei soovitata metronidasooli kasutada. Juhul kui raviks kasutatakse metronidasooli üksikannust, on soovitatav imetamist alustada 12...24 tunni möödumisel. Vahepealsel ajal sekreteeritud piim tuleb rindadest välja lüpsta ja minema visata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metronidasool võib mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (võivad tekkida äge pearinglus, ataksia, segasusseisund ja krambid).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed sõltuvad peamiselt annustest.

Kõrvaltoimed on toodud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on esitatud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$).

Ainukesed sageli esinevad kõrvaltoimed metronidasool-ravi ajal on iiveldus ning metallimaitse suus.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: leukopeenia.

Harv: trombotsütopeenia.

Väga harv: luuüdi aplaasia (agranulotsütoos) ja aplastiline aneemia.

Psühhiaatrilised häired

Harv: psühhos ja maniakaalne käitumine, eriti patsientidel hepaatilise entsefalopaatia ravi ajal.

Närvisüsteemi häired

Harv: peapööritus, ataksia, perifeerne neuropaatia, mis avaldub peamiselt jäsemete tuimuses ja kiheluses, epilepsia-taolised krambid ja peavalu.

Väga harv: väikeaju kahjustused.

Silma kahjustused

Harv: müoopia.

Kõrva ja labüriinfi kahjustused

Harv: mööduv kuulmise kaotus.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, ebameeldiv metallimaitse.

Aeg-ajalt: oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus.

Väga harv: pseudomembranoosne koliit, pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kolestaatiline hepatiit, ikterus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: ülitundlikkusreaktsioonid, nt urtikaaria, punetus, erütematoosne lööve ja angioödeem.

Väga harv: ravimi lööve.

4.9 Üleannustamine

Iseloomulikud üleannustamise sümptomid on iiveldus, oksendamine, anoreksia, metallimaitse, peavalu, peapööritus, harvem esineb unetus, unisus, KNS pärssumine ja uriini tumenemine. Harva on teatatud ka krampidest ja ototoksilusest.

Kuna spetsiifiline antidoot puudub, siis on ravi sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Imidasooli derivaadid, ATC-kood: J01XD01

Anaeroobsete bakterite, amööbide, lambliate ja trihhomoonaste vastane aine. Metronidasool omab toimet ka fakultatiivsete anaeroobide *Gardnerella vaginalis*-e, *Helicobacter pylori* ja mõnede spiroheetide suhtes. Metronidasool on bakteritsiidne. Metronidasool on 5-nitroimidasooli derivaat, mis läbib rakumembraani ja tungib mikroorganismidesse. Obligatoorselt anaeroobse ainevahetusega mikroorganismides muutub aktiivseteks metaboliitideks, mis takistavad nukleiinhappe sünteesi, surmates sellega mikroobid. Taoline transformatsioon ei saa toimuda aeroobse või fakultatiivselt anaeroobse ainevahetusega rakkudes. Seetõttu metronidasool sellistele rakkudele ei toimi.

5-nitroimidasooli derivaadid toimivad obligatoorselt anaeroobsetesse bakteritesse, nt *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* ja *Clostridium*.

Metronidasooli oksüdatiivsed metaboliidid omavad ka antibakteriaalset toimet; on kirjeldatud, et hüdroksümetaboliit omab isegi tugevamat toimet *G. Vaginalise* tüvede suhtes kui metronidasool ise.

Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon on 0,5...1 µg/ml.

Segainfektsioonide puhul kasutada ka otse fakultatiivselt anaeroobsele mikroobile toimivat antibiootikumi. 5-nitroimidasooli derivaadid toimivad ka paljudesse algloomadesse.

Kõigi mainitud mikroobiliikide hulgas on ka primaarselt resistentseid tüvesid. Väga harva võib esineda resistentsuse teket ka ravi käigus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suu kaudu manustamisel imendub metronidasool kiiresti ja peaaegu täielikult. Imendumine võib küll aeglustuda, kuid ei vähene võtmisel koos toiduga. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 1...2 tunni pärast.

Jaotumine

Metronidasool jaotub organismis kiiresti ja ulatuslikult. Metronidasooli esineb enamikus organismi kudedes ja kehavedelikes, k.a sapp, luud, rinnapiim, ajuabstsess, liikvor, maks, maksaabstsess, sülg, sperma ja vaagnasekreedid ning saavutab sarnase kontsentratsiooni nagu vereplasmas. Ravim läbib ka paltsentaarbarjääri ja satub kiiresti loote vereringesse. Seonduvus vereplasmavalkudega on väiksem kui 20%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Metronidasool metaboliseerub maksas kõrvalahela oksüdatsiooni ja glükuroniidide moodustumisega. Peamised oksüdatiivsed metaboliidid on hüdroksümetaboliit, mida leidub vereseerumis ja uriinis, ja millel on antibakteriaalne toime, ning happeline-metaboliit ja mida sageli vereseerumis ei leita kuid eritub uriiniga ja millel puudub antibakteriaalne toime.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 8 tundi; hüdroksü-metaboliidil on see natuke pikem. Poolväärtusaeg on pikem ka vastsündinutel ja tõsise maksapuudulikkusega patsientidel; hüdroksü-metaboliidi poolväärtusaeg on pikem tõsise neerupuudulikkusega patsientidel. Suurem osa metronidasooli annusest eritub uriiniga, peamiselt metaboliitidena; väike osa eritub ka roojaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Enamus uuringuid hiirtel, rottidel, merisigadel ja küülikutel ei ole näidanud järeltulijatel vääringute esinemise sageduse tõusu kasutades metronidasooli tiinuse ajal, seda isegi kliiniliselt kasutatavatest mitu korda suuremate annuste puhul.

Metronidasoolil on bakteritele mutageenne toime, kuid enamuses uuringutes ei ole leide, mis viitaksid geenimutatsioonidele või kromosoomi kahjustusele imetajatel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Magneesiumstearaat
Propüleenglükool
Zelatiin
Talk
Titaandioksiid E 171
Hüpromelloos
Laktoos
Mikrokristalne tselluloos
Kartulitärklis

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 või 100 tabletti pruunis klaaspudelis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma AS
Jaama 55B, 63308 Põlva, Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

233698

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE /MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8.12.1992
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.11.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2013.