

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 abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega 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 resistentsid 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 ööpäeva jooksul. Lapsele vanuses 1...3 aastat võib anda ¼, vanuses 3...7 aastat ⅓ ja vanuses 7...10 aastat ½ 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 (lambliosi) korral manustatakse 2 g ühekordse doosina 3 ööpäeva jooksul. Lapsele vanuses 1...3 aastat võib anda ¼, vanuses 3...7 aastat ⅓ ja vanuses 7...10 aastat ½ täiskasvanu ööpäevasest annusest või 35...50 mg/kg ööpäevas, jagatud annustena.

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

Akute 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 kõrvaltoimed võivad selle haiguse sümptomeid süvendada. Nendele patsientidele võib manustada 1/3 ööpäevasest annusest (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Antibiootikumide kasutamisel tuleb järgida riiklike ravijuhiseid. Metronidasooli pikaajalist kasutamist tuleb hoolikalt kaaluda (vt lõik 5.3).

Vereloomesüsteemi ja kesknärvisüsteemi haigused

Vereloomesüsteemi ja kesknärvisüsteemi haiguste puhul on vajalik ettevaatlik manustamine. Kui ravi kestab soovitatust kauem, tuleb jälgida hematoloogiliste kõrvaltoimete teket (eriti leukotsüütide arvu) ja neuroloogiliste kõrvaltoimete teket, näiteks perifeerne või tsentraalne neuropaatia (paresteesia, ataksia, uimasus, krambid).

Maksahaigused

Raske maksapuudulikkusega patsientidel on vajalik annuse vähendamine. Seda eriti hepaatilise entsefalopaatia puhul, kuna metronidasooli kõrvaltoimed võivad selle haiguse sümptomeid süvendada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Cockayne'i sündroom

Metronidasooli sisaldavate süsteemselt manustatavate ravimvormide kasutamisel on Cockayne'i sündroomiga patsientidel teatatud väga kiiresti pärast ravi algust tekkinud raske hepatotoksilisuse / ägeda maksapuudulikkuse, sealhulgas surmlõppega, juhtudest. Seetõttu tohib sellel patsiendipopulatsioonil metronidasooli kasutada ainult pärast kasulikkuse ja riski hoolikat hindamist ja ainult juhul, kui teisi ravimeetodeid ei ole võimalik kasutada. Maksafunktsiooni analüüse tuleb teha vahetult enne ravi algust, ravi ajal ja pärast ravi lõppu seni, kuni maksafunktsioon on normaliseerunud või kuni saavutatakse uuesti ravieelsed analüüsivõrdlused. Kui ravi ajal tekib maksanäitajate väärtuste oluline tõus, tuleb ravi katkestada.

Cockayne'i sündroomiga patsiente tuleb juhendada, et kui neil tekivad võimaliku maksakahjustuse mis tahes sümptomid, tuleb neil sellest oma arstile kohe teatada ja metronidasooli võtmine lõpetada.

Alkohol, kaasa arvatud ravimites sisalduv alkohol

Vältida tuleb samaaegset alkoholi tarvitamist metronidasoolravi ajal ja 3 ööpäeva jooksul pärast ravi lõppu disulfiraamisarnase toime (alkoholi talumatus) tekkeohu tõttu (vt lõik 4.5). See kehtib nii suukaudsetele kui parenteraalsetele ravimitele, mis sisaldavad alkoholi.

Liitium

Liitiumi ja metronidasooli samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida seerumi liitiumi, kreatiniini ja elektrolüütide taset ravi ajal ja 2...3 nädalat pärast ravi lõppu metronidasooliga (vt lõik 4.5).

Neeruhaigused

Metronidasool väljub hemodialüüsi käigus ja seetõttu tuleb seda manustada pärast hemodialüüsi lõppu.

Üldine

Patsiente tuleb hoiatada, et metronidasool võib muuta uriini värvust.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metronidasooli koosmanustamist järgmiste ravimitega ei soovitata:

Amiodaroon

Võimalik toimemehhanism: metronidasool inhibeerib amiodarooni metabolismi.

Toime: suurenenud oht kardiotoksilisuse tekkeks (QT-intervalli pikenemine EKG-l, *torsade de pointes*, südame seiskumine).

Busulfaan

Metronidasooliga koosmanustamine võib suurendada busulfaani kontsentratsiooni plasmas ja busulfaani mürgistuse riski.

Disulfiraam

Võimalik toimemehhanism: ei ole teada.

Toime: segasusseisund, psühhootilised sümptomid.

Alkohol, kaasa arvatud ravimites sisalduv alkohol

Võimalik toimemehhanism: metronidasool inhibeerib atsetaldehüüdi metabolismi.

Toime: disulfiraamisarnane reaktsioon (alkoholi talumatus; oksendamise, nahaõhetus, hingamissageduse tõus, tahhükardia, kuumatunne). Samaaegset kasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.4).

Metronidasooli koosmanustamisel järgmiste ravimitega on vajalik ettevaatus:

Kolestüramiin

Võimalik toimemehhanism: vähenenud metronidasooli imendumine.

Toime: metronidasooli toime vähenemine.

Fenobarbitaal

Võimalik toimemehhanism: suurenenud metronidasooli hepaatiline metabolism.

Toime: metronidasooli plasmakontsentratsiooni vähenemine.

Fenütoiin

Võimalik toimemehhanism: fenütoiini metabolismi inhibeerimine või metronidasooli metabolismi mikrosomaalne indutseerimine.

Toime: suurenenud oht fenütoiini toksilisusele või metronidasooli plasmakontsentratsiooni vähenemine.

Karbamasepiin

Võimalik toimemehhanism: ei ole teada, aga metronidasool võib inhibeerida karbamasepiini metabolismi.

Toime: metronidasool võib suurendada karbamasepiini seerumikontsentratsiooni ning seetõttu on suurem oht karbamasepiini mürgistuse tekkele.

Tsüklosporiin

Võimalik toimemehhanism: metronidasool võib tõsta tsüklosporiini seerumikontsentratsiooni. Kui on vajalik tsüklosporiini koosmanustamine metronidasooliga, tuleb jälgida seerumi tsüklosporiini ja kreatiniini taset.

Fluorouratsiil

Võimalik toimemehhanism: vähenenud fluorouratsiili kliirens.

Toime: fluorouratsiili seerumikontsentratsiooni suurenemine ja tõusnud risk fluorouratsiili mürgistuse tekkeks (granulotsütopeenia, aneemia, trombotsütopeenia, stomatiit, oksendamine).

Liitium

Võimalik toimemehhanism: liitiumi renaalse kliirensi vähenemine.

Toime: suurenenud liitiumi tase plasmas ning tõusnud liitiumi mürgistuse risk (nõrkus, treemor, janu, segasus). Vt lõik 4.4.

Tungaltera alkaloidid (nt ergotamiin)

Võimalik toimemehhanism: metronidasool inhibeerib tsütokroom P450 3A4 ja sedasi tungaltera alkaloidide metabolismi.

Toime: suurenenud risk tungaltera mürgistuse tekkeks (iiveldus, oksendamine, vasospasm).

Takroliimus

Võimalik toimemehhanism: metronidasool inhibeerib takroliimuse metabolismi ja eritumist.

Toime: metronidasool võib suurendada takroliimuse seerumikontsentratsiooni ja seetõttu suureneb risk takroliimuse mürgistusele (toksiline nefropaatia, hüperglükeemia, hüperkaleemia).

Vekuroonium

Toime: metronidasool võib võimendada vekurooniumi toimet.

Varfariin

Võimalik toimemehhanism: metronidasool inhibeerib varfariini metabolismi.

Toime: varfariini toime tugevnemine ja seetõttu suurenenud risk hemorraagilise diateesi tekkeks.

Nende koosmanustamisel tuleb määrata protrombiiniaega ning vajadusel varfariini annust vähendada.

Laboratoorsed testid

Metronidasool võib mõjutada teatud vereproovi tulemusi, nt aspartaadi aminotransferaas,alaniini aminotransferaas, vere laktaasi dehüdrogenaas, vere triglütseriidid ja heksokinaas glükoos. Võivad esineda null-väärtused.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Võib kasutada raseduse ajal.

Metronidasool läbib platsentaarbarjääri, saavutades platsentas sama kontsentratsiooni, mis ema plasmas.

Metaanalüüsid uuringutest, milles kasutati metronidasooli raseduse 1. trimestril näitasid, et teratogeense toime risk ei olnud suurenenud.

Imetamine

Ei tohi kasutada imetamise ajal.

Metronidasool eritub rinnapiima; kontsentratsioon rinnapiimas sarnaneb ema plasmakontsentratsiooniga.

Kui ravi on vajalik, tuleb imetamine katkestada. Imetamist võib jätkata pärast 24 tunni möödumist viimasest manustamisest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Võimalike harvaesinevate kõrvaltoimete tõttu (uimasus, segasusseisund, hallutsinatsioonid, krambid, nägemishäired, vt lõik 4.8) võib metronidasoolil olla vähene või mõõdukas toime autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele. Patsienti tuleb sellest teavitada ja soovitada hoiduda autojuhtimisest või masinate käsitlemisest nende sümptomite ilmnemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

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 ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Seedetrakti sümptomid nagu iiveldus ja metallimaitse suus esinevad umbes 5...10%-l patsientidest. Oht pöörduva neuropaatia tekkeks on pikaajalise ravi korral.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: leukopeenia.

Harv: trombotsütopeenia.

Väga harv: agranulotsütoos, aplastiline aneemia, neutropeenia.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: anafülaktiline šokk.

Psühhiaatrilised häired

Harv: psüühilised häired, sealhulgas segasusseisund, hallutsinatsioonid ja maania, eriti hepaatilise entsefalopaatiaga patsientidel. Depressioon.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: peavalu.

Harv: peapööritus, ataksia, väsimus, perifeerne sensoorne neuropaatia*, krambid.

Väga harv: entsefalopaatia ja subakuutne väikeaju sündroom (ataksia, düsartria, nüstagm, kehakaalu kõikumised ja treemor), mis võivad olla pöörduvad ravimi võtmise lõpetamisel.

Teadmata: aseptiline meningiit.

* Pöörduv perifeerne sensoorne neuropaatia võib tekkida pika-ajalise, intensiivse ravi korral suurte metronidasooli annustega (koguannus üle 30 g).

Silma kahjustused

Harv: ajutised nägemishäired, näiteks diploopia ja müopia, hägune nägemine, nägemisteravuse langus, kromatopsia.

Teadmata: nägemisnärv neuropaatia/neuriit.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, düsgeusia (metallimaitse), oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, stomatiit.

Harv: pankreatiit (pöörduv).

Väga harv: pseudomembranoosne koliit.

Teadmata: keele värvuse muutus, katt keelel (nt suu seeninfektsioon).

Maksa ja sapiteede häired

Harv: ikterus.

Väga harv: hepatiit, kolestaatiline hepatiit, maksarakkude kahjustus, mõnikord koos ikterusega.

Teadmata: on teatatud juhtudest maksapuudulikkusega patsientidel, kes vajavad maksa siirdamist, kui metronidasooli kasutatakse koos mõne teise antibiootikumiga.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: urtikaaria, punetus, lööve, angioödeem, multiformne erüteem, sügelus.

Väga harv: ravimi lööve, mädane lööve.

Teadmata: Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs.

Neerude ja kuseteede häired

Harv: kromatuuria.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: palavik, isutus.

Uuringud

Väga harv: maksa ensüümide taseme tõus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kõige sagedasemad üleannustamise sümptomid on iiveldus, oksendamine, isutus, düsgeusia (metallimaitse suus), peavalu, peapööritus. Harvem esineb unetus, unisus, neuroloogilised sümptomid, oliguuria ja uriini tumenemine. Üksikjuhtudel on teatatud ka krampidest ja ototoksilusest.

Ravi

Kuna spetsiifiline antidoot puudub, siis on ravi sümptomaatiline ja toetav. Metronidasool on hemodialüüsitav, kuid see on harva vajalik.

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* 'i 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 võib 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 platsentaarbarjääri 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, mida sageli vereseerumis ei leita, kuid mis eritub uriiniga ja millel puudub antibakteriaalne toime.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 8 tundi; hüdroksümetaboliidil on see natuke pikem.

Poolväärtusaeg on pikem ka vastündinutel ja tõsise maksapuudulikkusega patsientidel;

hüdroksümetaboliidi poolväärtusaeg on pikem tõsise neerupuudulikkusega patsientidel.

Suurem osa metronidasooli annusest eritub uriiniga, peamiselt metaboliitidena; väike osa eritub ka roojaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Metronidasool osutus rottidel ja hiirtel tumorigeenseks.

Metronidasooli tumorigeenset ja mutageenset toimet on uuritud rottidel, hiirtel ja hamstritel.

18-kuuline uuring hiirtel näitas, et toiduga manustatud metronidasool viib hiirtel kopsukasvajate ja lümfoomi esinemissageduse suurenemisele, samas kui kaks sarnast uuringut kinnitasid küll kopsukasvaja esinemissageduse tõusu, kuid mitte lümfoomi esinemissageduse suurenemist.

Uuringud hamstritel ei näidanud tumorigeenset ega mutageenset toimet.

Epidemioloogiline uuring inimestel ei ole näidanud kartsinogeense toime suurenemist.

Metronidasooli mutageenset toimet on täheldatud mitmetes *in vitro* bakteriaalsetes testides. Imetajate rakkude *in vitro* testides ja näriliste ning inimeste *in vivo* testides ei ole metronidasooli mutageensus tõestatud, kuna mõnedes uuringutes on täheldatud mutageenseid toimeid ent mõned uuringud olid negatiivse tulemusega. Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda metronidasooli pikaajast ravi (vt lõik 4.4).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Magneesiumstearaat

Propüleenglükool

Želatiin

Talk

Titaandioksiid (E171)

Hüpromelloos (E464)

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

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 tabletti pruunis klaaspudelis.

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

Jaanuar 2017