

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metronidazole B. Braun 5 mg/ml, infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 5 mg metronidasooli
100 ml lahust sisaldab 500 mg metronidasooli
INN: *Metronidazolium*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

1 ml lahust sisaldab 0,14 mmol (e 3,22 mg) naatriumi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Elektrolüütide sisaldus (100 ml-s):

Naatrium	14 mmol
Kloriid	13 mmol

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Selge värvitu või kergelt kollakas vesilahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Metronidasoolile tundlike mikroorganismide (peamiselt anaeroobsed bakterid) poolt põhjustatud infektsioonide ravi ja profülaktika.

Metronidasool on näidustatud täiskasvanutel ja lastel järgmistel juhtudel:

- kesknärvisüsteemi infektsioonid (nt ajuabstsessid, meningiit)
- kopsu ja kopsukelme infektsioonid (nt nekrotiseeruv pneumoonia, aspiratsioonipneumoonia, kopsuabstsess)
- endokardiit
- seedetrakti ja kõhuõõne piirkonna infektsioonid (nt peritoniit, maksaabstsess, jämesoole ja pärasoole operatsioonide järgsed postoperatiivsed infektsioonid, kõhuõõne ja vaagnapiirkonna mädaprotsessid)
- günekoloogilised infektsioonid (nt endometriit, hüsterektoomia ja keisrilõike järgsed infektsioonid, sünnitusjärgne palavik, septiline abort)
- kõrva-nina-neelu ja hammaste-suuõõne-lõualuu piirkonna infektsioonid (nt Plauti-Vincenti angiin)
- luude ja liigete infektsioonid (nt osteomüeliit)
- gaasgangreen
- septitseemia koos tromboflebiidiga.

Aeroobse ja anaeroobse segainfektsiooni korral tuleb metronidasoolile lisaks kasutada sobivat antibiootikumi aeroobse infektsiooni ravis.

Aeroobse infektsiooni profülaktika kõrge tekkeriskiga operatsioonide eel (günekoloogilised ja intraabdominaalsed operatsioonid).

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annus kohandatakse vastavalt iga patsiendi individuaalsele ravivastusele, vanusele ja kehakaalule ning vastavalt haiguse iseloomule ja raskusele.

Tuleb järgida järgmisi annustamissoovitusi:

Täiskasvanud ja noorukid

Anaeroobsete nakkuste ravi

Tavaliselt antakse esimesel ravipäeval ühekordne 1500 mg (300 ml) annus ja järgnevatel päevadel ühekordsed 1000 mg (200 ml) annused.

Teisel juhul võib manustada 500 mg (100 ml) iga 8 tunni järel. Kui see on meditsiiniliselt näidustatud, võib manustada ravi alguses löökannuse 15 mg/kg kehakaalu kohta.

Ravi kestvus sõltub ravi efektiivsusest. Enamusel juhtudest on osutunud piisavaks 7-päevane ravikuur. Kliinilise näidustuse korral võib ravi ka jätkata (vt ka lõik 4.4).

Anaeroobsete bakterite tekitatavate operatsioonijärgsete nakkuste ennetamine

500 mg, manustamisega hiljemalt ligikaudu 1 tund enne operatsiooni. Annustamist korratakse 8 ja 16 tunni möödudes.

Lapsed

Anaeroobsete nakkuste ravi

- Lapsed vanuses > 8 nädalat kuni 12 aastat:
Tavaline ööpäevane annus on 20...30 mg kilogrammi kehakaalu kohta ühekordse annusena või jagatuna 7,5 mg kilogrammi kehakaalu kohta, mis antakse iga 8 tunni järel. Ööpäevase annuse võib, sõltuvalt nakkuse raskusest, suurendada koguseni 40 mg kilogrammi kehakaalu kohta.
- Lapsed vanuses < 8 nädalat:
15 mg kilogrammi kehakaalu kohta ühekordse annusena ööpäevas või jagatuna 7,5 mg kilogrammi kehakaalu kohta, mis antakse iga 12 tunni järel.
- Vastsündinud vanuses gestatsiooniajaga < 40 nädalat:
Metronidasool võib esimesel elunädalal organismis kuhjuda, seetõttu tuleb metronidasooli seerumi kontsentratsiooni mõne ravipäeva järel jälgida.

Ravi kestus on tavaliselt 7 päeva.

Anaeroobsete bakterite tekitatavate operatsioonijärgsete nakkuste ennetamine

- Alla 12-aastased lapsed:
20...30 mg kilogrammi kehakaalu kohta ühekordse annusena 1...2 h enne lõikust
- Vastsündinud vanuses gestatsiooniajaga < 40 nädalat:
10 mg kilogrammi kehakaalu kohta ühekordse annusena enne lõikust.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Annust ei ole vaja vähendada, vt lõik 5.2.

Hemodialüüsipatsientidel tuleb metronidasooli tavapärase annus dialüüsipäevadel anda pärast hemodialüüsi, et vähendada metronidasooli väljaviimist protseduuri ajal.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Raske maksapuudulikkuse korral on poolväärtusaeg seerumis pikem ning plasma kliirens viivitud, seega on raske maksahaigusega patsientidel vaja väiksemaid annuseid (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Intravenoosne

Pudeli sisu infundeeritakse aeglaselt veeni, st 100 ml maksimaalselt mitte kiiremini kui 20 minuti jooksul, kuid tavaliselt on infusiooni kestvuseks 1 tund.

Metronidazole B. Braun 5 mg/ml infusioonilahust võib enne manustamist ka lahjendada, lisades lahusele 0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosi infusioonilahust.

Teised samaaegselt määratud antibiootikumid manustatakse eraldi.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Raske maksakahjustuse või häiritud hematopoesiga (nt granulotsütopeenia) patsientidel tohib metronidasooli kasutada ainult juhul, kui ravist saadav kasu kaalub kindlalt üles kaasuda võivad ohud.

Ka ägeda või kroonilise raske perifeerse ja tsentraalse närvisüsteemi haigusega patsientidel manustatakse metronidasooli haiguse ägenemise riski tõttu ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab kindlalt kaasuda võivad riskid.

Metronidasooliga ravitud patsientidel on kirjeldatud konvulsiivseid krampe, müokloonilisi hooge ja perifeerset neuropaatiat, viimane väljendub peamiselt jäsemete tuimuse või vääraistingutena. Ebatavaliste neuroloogiliste nähtude ilmnemine nõuab edasise ravi kasu/riski suhte kohest hindamist. Vt ka lõik 4.8.

Raskete ülitundlikkusreaktsioonide ilmnemisel (nt anafülaktiline šokk, vt ka lõik 4.8), tuleb ravi Metronidazole B. Braun 5 mg/ml lahusega koheselt katkestada ja alustada vajaliku esmaabiga selleks kvalifitseeritud meditsiinipersonali poolt.

Raskekujuline püsiv diarröa ravi ajal või mõne järgneva nädala jooksul võib olla põhjustatud pseudomembranoosest koliidist (enamusel juhtudel on tekitajaks *clostridium difficile*), vt lõik 4.8. See antibiootikumravist tekkinud soolehaigus võib olla eluohtlik ning vajab kohest adekvaatset ravi. Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi kasutada.

Ravi kestvus metronidasooli või teiste nitroimidasooli sisaldavate ravimitega ei tohi kesta kauem kui 10 päeva. Ainult erijuhtudel ja elulistel näidustustel koos hoolika kliinilise ja laboratoorse jälgimisega tohib see aeg pikeneda. Ravi kordamist peab nii palju kui võimalik vältima ja tegema ainult erandjuhtudel. Neid piiranguid peab väga rangelt jälgima, sest ei saa välistada metronidasooli poolt tekitatud mutageenset aktiivsust ja ka seetõttu, et loomudel on täheldatud teatud tüüpi ajutuumorite esinemissageduse tõusu.

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 analüüsi tuleb teha vahetult enne ravi algust, ravi ajal ja pärast ravi lõppu seni, kuni maksafunktsioon on normaliseerunud või kuni saavutatakse uuesti ravieelsed analüüside tulemused. 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.

Metronidasooli pikaajalist ravi seostatakse luuüdi pärssumisega, millega kaasneb hematopoeesi häirimine. Nähtusid, vt lõik 4.8. Pikaajalise ravi korral tuleb hoolikalt kontrollida vererakkude arvu.

Erihoiatused / ettevaatusabinõud seoses abiainetega

Ravim sisaldab 3,22 mg naatriumi ühes milliliitris, mis on võrdne 0,16%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Mõju laborianalüüside tulemustele

Metronidasool segab aspartaadi aminotransferaasi (AST),alaniini aminotransferaasi (ALT), laktaadi dehüdrogenaasi (LDH), triglütseriidide ja glükoosi heksokinaasi ensüüm-spektrofotomeetrilist määramist, alandades mõõtmisel saadavaid väärtusi (võimalik, et kuni nullini).

Metronidasoolil on suur neelduvus lainepikkusel, kus määratakse nikotiinamiid-adeniin dinukleotiidi (NADH). Seetõttu võivad reaalselt kõrgeenenud maksaensüümide väärtused, kui neid mõõdetakse püsivoo meetodil redutseeritud NADH lõppväärtuse languse põhjal, olla metronidasool-ravi foonil varjatud. On teatatud ebaharilikult madalatest maksaensüümide väärtustest, sh null-väärtustest.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed teiste ravimitega

Amiodaroon

Amiodarooni ja metronidasooli koosmanustamise tagajärjel on täheldatud QT-intervalli pikenemist ja *torsade de pointes* teket. Kui amiodarooni kasutatakse samaaegselt metronidasooliga, peab QT-intervalli EKG vahendusel jälgima. Ambulatoorsele patsientidele tuleb soovitada minna arsti konsultatsioonile, kui nad täheldavad *torsade de pointes* ile viitavaid sümptomeid, nagu pearinglus, palpitatsioonid või süngoop.

Barbituraadid

Fenobarbitaal võib kiirendada metronidasooli metabolismi maksas, lühendades metronidasooli poolväärtusaega plasmas 3 tunnini.

Busulfaan

Manustamine koos metronidasooliga võib märkimisväärselt suurendada busulfaani kontsentratsiooni plasmas. Koosmõju mehhanismi ei ole kirjeldatud. Busulfaani suurenenud plasmakontsentratsiooniga seotud raske mürgisuse ja surmajuhtumi võimaluse tõttu tuleb metronidasooliga koos kasutamist vältida.

Karbamasepiin

Metronidasool võib inhibeerida karbamasepiini metabolismi ja seega suurendada ravimi plasmakontsentratsiooni.

Tsimetidiin

Samaaegselt manustatud tsimetidiin võib üksikjuhtudel inhibeerida metronidasooli eliminatsiooni ja metronidasooli seerumikontsentratsioon võib selle tagajärjel suurened.

Kontratseptiivid

Mõnel erandjuhul võivad mõned antibiootikumid vähendada kontratseptiivide toimet, sekkudes soolestikus steroidkonjugaatide bakteriaalsesse hüdrolyüsi ning vähendades konjugeerumata steroidi tagasiimendumist. Seetõttu aktiivse steroidi tase plasmas langeb. See ebatavaline koostoime võib esineda steroidkonjugaatide kõrge sapiiekskretsiooni tasemega naistel. Kirjeldatud on suukaudsete rasestumisvastaste vahendite mittetoimimist seoses erinevate antibiootikumide, nt ampitsilliin, amoksitsilliin, tetratsükliinid ja ka metronidasool, kasutamisega.

Kumariini derivaadid

Samaaegne ravi metronidasooliga võib tugevdada nende ravimite hüübimisvastast mõju ja suurendada verejooksu riski, sest nende lagundamine maksas aeglustub. Hüübimisvastase ravimi annus võib vajada korrigeerimist.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja metronidasooli kooskasutamisel võib tsüklosporiini seerumikontsentratsioon tõusta. Tsüklosporiini ja kreatiniini taset tuleb sageli jälgida.

Disulfiraam

Disulfiraami samaaegne manustamine võib põhjustada segasusseisundit või isegi psühhootilisi reaktsioone. Nende ravimite kooskasutamist tuleb vältida.

Fluorouratsiil

Metronidasool pärsib samaaegselt manustatud fluorouratsiili metabolismi, s.t fluorouratsiili sisaldus vereplasmas suureneb.

Liitium

Metronidasooli manustamisel koos liitiumisooladega tuleb olla ettevaatlik, sest metronidasoolravi ajal on täheldatud liitiumi kontsentratsiooni suurenemist vereseerumis.

Mükofenolaatmofetiil

Seedetrakti mikrofloorat mõjutavad ained (nt antibiootikumid) võivad vähendada mükofenoolhappe preparaate suukaudset biosaadavust. Samaaegse ravi vajadusel infektsiooni vastaste ravimitega on mükofenoolhappe immunosupressiivse toime vähenemise ilmingute osas vajalik hoolikas kliiniline ja laboratoorne jälgimine.

Fenütoiin

Metronidasool pärsib samaaegselt manustatud fenütoiini metabolismi, s.t fenütoiini sisaldus vereplasmas suureneb. Teisest küljest väheneb fenütoiiniga koosmanustamisel metronidasooli mõju.

Takroliimus

Manustamine koos metronidasooliga võib suurendada takroliimuse kontsentratsiooni veres. Võimalik mehhanism on seotud takroliimuse maksametabolismi pärssimisega CYP 3A4 vahendusel. Takroliimuse sisaldust veres ning neerufunktsiooni tuleb sageli kontrollida, ning vastavalt nendele annust korrigeerida, eriti pärast metronidasooliravi alustamist või lõpetamist takroliimuse stabiilse raviskeemiga patsientidel.

Muud koostoimed

Alkohol

Alkohoolsete jookide tarbimist tuleb metronidasooliravi ajal vältida, kuna see võib põhjustada disulfiraamitüüpi nähtude – peeringlus ja oksendamine – tekkimist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisest hoidumine meestel ja naistel

Vt lõik 4.5 „Kontratseptiivid”.

Rasedus

Metronidasooli ohutust raseduse ajal ei ole piisavalt tõestatud. Eriti vastukäivad on teated ravimi kasutamise kohta raseduse varajases staadiumis. Mõned uuringud viitavad väärarengute suurenenud esinemissagedusele. Loomkatsetes ei ole metronidasool teratogeenset toimet näidanud (vt lõik 5.3). Esimese trimestri ajal tohib ravimit Metronidazole B. Braun 5 mg/ml kasutada ainult raskekujuliste eluohtlike infektsioonide korral juhul, kui muud, ohutumad alternatiivid puuduvad. Teise ja kolmanda trimestri ajal tohib Metronidazole B. Braun 5 mg/ml kasutada ka teiste infektsioonide raviks, juhul, kui ravist oodatav kasu kaalub kindlalt üles mistahes kaasuvad riskid.

Imetamine

Kuna metronidasool eritub rinnapiima, tuleb imetamine ravi ajaks katkestada. Ka pärast ravi lõppu metronidasooliga peab imetamise alustamisega veel 2...3 päeva ootama, sest metronidasoolil on pikk poolväärtusaeg.

Fertiilsus

Loomkatsed näitavad metronidasooli võimalikku negatiivset mõju isasloomade reproduktiivsüsteemile ainult suurtel annustel, mis on oluliselt suuremad suurimast soovituslikust annusest inimesel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Isegi sihipärasel kasutamisel võib metronidasool mõjutada reaktsioonikiirust sellisel määral, et see mõjutab autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. See toime on veelgi tugevam ravi alguses või koostoimes alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on seotud peamiselt pikaajalise kasutuse või suurte annustega. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed pikaajalise ravi korral on iiveldus, maitsetundlikkuse muutused ja neuropaatia tekkerisk.

Järgnevas loetelus on kõrvaltoimete esinemissageduse kirjeldamiseks kasutatud järgmisi termineid:

Väga sage	: $\geq 1/10$
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	: $< 1/10\ 000$
Teadmata	: (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: *candida* superinfektsioonid (nt suguelunditel).

Harv: pseudomembranoosne koliit, mis võib esineda ravi ajal või pärast seda ning väljendub raske püsiva kõhulahtisusena. Esmaabi kohta vt lõik 4.4.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: ravi ajal metronidasooliga langeb leukotsüütide ja trombotsüütide arv (granulotsütopeenia, agranulotsütoos, pantsütopeenia ja trombotsütopeenia). Vt lõik 4.4.

Teadmata: leukopeenia, aplastiline aneemia.

Immuunsüsteemi häired

Harv: rasked ägedad süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid: anafülaksia, kuni anafülaktilise šokini

rasked nahareaktsioonid, vt allpool „Naha ja nahaaluskoe kahjustused”

Sellised raskekujulised reaktsioonid vajavad kohest meditsiinilist sekkumist (vt lõik 4.4).

Teadmata: kerged kuni mõõdukad ülitundlikkusreaktsioonid, nt nahareaktsioonid (vt allpool „Naha ja nahaaluskoe kahjustused”), angioödeem.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Teadmata: anoreksia.

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: psühhootilised häired, sh segasusseisundid, hallutsinatsioonid.

Teadmata: depressioon.

Närvisüsteemi häired

Väga harv: entsefalopaatia, peavalu, palavik, unisus, pearinglus, nägemis- ja liikumishäired, vertiigo, ataksia, düsartria, krampid.

Teadmata: unisus või unetus, müokloonilised hood, krampid, perifeerne neuropaatia, mis väljendub vääraistingute, valu, „karuse” tunde ja jäsemete torkimistundena. aseptiline ajukelmepõletik.

Kui tekivad krampid, perifeerse neuropaatia või entsefalopaatia nähud, tuleb sellest kohe raviarstile teatada. Vt lõik 4.4.

Silma kahjustused

Väga harv: nägemishäired, nt diploopia, müopia.

Teadmata: okulogüüriline kriis, nägemisnärvi neuropaatia / neuriit.

Südame häired

Harv: EKG muutused, nt T-saki lamendumine.

Seedetrakti häired

Teadmata: oksendamise, iivelduse, diarröa, glossiit ja stomatiit, kibedamaitselised röhitised, survetunne ülakõhus, metallimaitse suus, „karvase“ keele tunne. neelamishäired (põhjustatud metronidasooli mõjust kesknärvisüsteemile).

Väga harv: kõhunäärmepõletik.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: kõrvalekalded maksaensüümide ja bilirubiini näitajates. hepatiit, kollatõbi.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: allergilised nahareaktsioonid, nt pruuritus, nõgestõbi. Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs.

Kahe viimase reaktsiooni korral tuleb kohe meditsiiniliselt sekkuda (vt lõik 4.4).

Teadmata: *erythema multiforme*.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Väga harv: liigesevalu, lihasevalu.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: tume uriin (metronidasooli metaboliidist).

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Teadmata: veeniärritus (kuni tromboflebiidini) intravenoosse manustamise järgselt, nõrkusseisundid, palavik.

Lapsed

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel on sarnane täiskasvanutel kirjeldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamisel võivad tekkida kõrvaltoimed, mille nähte ja sümptomaatikat on kirjeldatud lõigus 4.8.

Ravi

Spetsiifilist ravi või antidooti, mida kasutada metronidasooli üleannustamise korral, ei teata. Vajadusel saab metronidasooli organismist efektiivselt eemaldada hemodialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: infektsioonivastased ained süsteemseks kasutamiseks; imidasooli derivaadid.

ATC-kood: J01X D01

Toimemehhanism

Metronidasool ise mõju ei avalda. Metronidasool on stabiilne ühend, mis suudab tungida mikroorganismidesse. Anaeroobsetel tingimustel tekivad metronidasoolist mikroobide püruvaatferredoksiini oksüdüreduktaasi abil ferredoksiini ja flavodoksiini oksüdeerumisega DNA-d mõjutavad nitrosoradikaalid. Nitrosoradikaalid liituvad DNA aluspaaridega, lõhkudes DNA ahelat ja põhjustades rakusurma.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Metronidasooli efektiivsus sõltub peamiselt maksimaalse seerumikontsentratsiooni (c_{max}) ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) suhtest vastava mikroorganismi puhul.

Murdepunktid

Metronidasooli uurimisel kasutati tavapäraseid lahjendusseriaid. Mikroorganismide liigitamisel tundlikeks ja resistentseteks kasutatakse järgmisi minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni väärtusi. EUCAST'i (ing *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* – antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee) murdepunktid mikroorganismide liigitamiseks tundlikeks (ing *sensitive*, S) ja resistentseteks (ing *resistant*, R) :

Gram-positiivsed anaeroobid (S: ≤ 4 mg/l; R > 4 mg/l)

Gram-negatiivsed anaeroobid (S: ≤ 4 mg/l; R > 4 mg/l)

Tundlike ja resistentsete mikroorganismide loetelu.

Allikas: *Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (Z.A.R.S.) bei systemisch wirkenden Antibiotika*, Saksamaa, jaanuar 2011:

Harilikult tundlikud liigid
<i>Anaeroobid</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i> ^o
<i>Clostridium perfringens</i> ^{o1}
<i>Fusobacterium spp.</i> ^o
<i>Peptoniphilus spp.</i> ^o
<i>Peptostreptococcus spp.</i> ^o
<i>Porphyromonas spp.</i> ^o
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> ^o
<i>Teised mikroorganismid</i>
<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o

Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib olla probleemiks
<i>Gram-negatiivsed aeroobid</i>
<i>Helicobacter pylori</i>

Loomupäraselt resistentsed mikroorganismid
Kõik obligatoorsed aeroobid
Gram-positiivsed mikroorganismid
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gram-negatiivsed mikroorganismid
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

- Nende tabelite publitseerimise ajal ei olnud kaasajastatud andmeid saadaval. Lähtutakse vastavate tüvede tundlikkusandmetest esmastes kirjandusallikates, tavateatmikes ja ravijuhistes.
- △ Kasutada ainult penitsilliinile allergistel patsientidel

Metronidasooliresistentsuse mehhanismid

Metronidasooliresistentsuse mehhanismid on praeguseni selged ainult osaliselt.

H. pylori metronidasooliresistentsust põhjustavad mutatsioonid NADPH-nitroreduktaasi kodeerivas geenis. Mutatsioonid põhjustavad aminohapete vahetust, muutes ensüümi inaktiivseks. Seetõttu ei aktiveerita metronidasooli aktiivseks nitrosoradikaaliks.

Perekonna *Bacteroides* metronidasooliresistentsetel tüvedel on geenid, mis kodeerivad nitroimidasoole aminoimidasooleks muundavaid nitroimidasoole reduktaase. See pärsib antibakteriaalsete nitrosoradikaalide teket.

Metronidasooli ja teiste nitroimidasoole derivaatide (tinidasool, ornidasool, nimorasool) vahel on täielik ristresistentsus.

Eri liikide omandatud resistentsuse esinemissagedus võib olla eri piirkondades ja eri aegadel erinev. Seetõttu on eriti just raskete nakkuste piisavalt efektiivseks raviks vaja piirkondlikku resistentsusteavet. Kui seoses piirkondliku resistentsusolukorraga on kahtlusi metronidasooli efektiivsuses, tuleb toetuda ekspertarvamusele. Raskete nakkuste või ravi ebaõnnestumise korral on eriti oluline teha mikrobioloogilist diagnostikat, sh määrata mikroorganismi liik ja selle tundlikkus metronidasooli suhtes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kuna Metronidazole B. Braun 5 mg/ml infundeeritakse intravenoosselt, on biosaadavus 100%.

Jaotumine

Metronidasool jaotub pärast süstimist organismi kudedes ulatuslikult. Metronidasooli esineb enamikus organismi kudedes ja kehavedelikes, k.a sapp, luud, ajuabstsess, liikvor, maks, sülg, sperma ja vaagnasekreedid ning saavutab sarnase kontsentratsiooni nagu vereplasmas. Ravim läbib ka platsentaarbarjääri ning seda on leitud imetavate naiste rinnapiimas samas kontsentratsioonis, mis vereseerumiski. Valkudega seonduvus on alla 20 %, jaotusruumala on 36 liitrit.

Biotransformatsioon

Metronidasool metaboliseerub maksas kõrvalahela oksüdatsiooni ja glükuroniidide moodustumisega. Tema metaboliitide hulgas on oksüdatsiooni produkt, hüdroksü-derivaat ja glükuroniid. Peamine metaboliit vereseerumis on hüdroksüleeritud metaboliit, peamine metaboliit uriinis on happe metaboliit.

Eritumine

Ligikaudu 80% toimeainest eritub uriiniga, sellest vähem kui 10% muutumata kujul. Vähesel määral toimub eritumine ka maksa vahendusel. Eritumise poolväärtusaeg on 8 (6...10) tundi.

Lapsed

Vt lõik 4.2.

Patsientide erigrupid

Neerupuudulikkus pikendab ravimi eritumist ainult ebaolulisel määral.

Raske maksahaiguse korral võib eeldada plasmakliirensi ja seerumi poolväärtusaja pikenemist (kuni 30 tunnini).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse annuse toksilisus

Madalaim kirjanduses avaldatud toksiline annus intravenoosselt manustatud metronidasooli korral on 30 mg/kg kehakaalu kohta.

Korduvannuse toksilisus

Koertel ilmnedid korduva manustamise puhul toksilised toimed ataksia ja treemorina. Uuringutes ahvidega näidati pärast 1-aastast manustamist annusest sõltuvat maksarakkude degeneratsiooni.

Mutageensus- ja tumorigeensuspotentsiaal

Metronidasoolil on pärast nitro-rühma taandamist bakteritele mutageenne toime. Metodoloogiliselt valideeritud uuringud ei andud mingeid leide, mis võiksid nii *in vitro* kui *in vivo* viidata imetajate rakkude mutageensele toimele. Uuringutes metronidasooliga ravitud patsientide lümfotsüütidega ei täheldatud mingeid DNA kahjustusele viitavaid leide.

On leide, mis viitavad rottidel ja hiirtel tumorigeensele toimele. Ääremärkusena - hiirtel täheldati pärast suukaudset manustamist kopsutuumorite esinemissageduse tõusu. See ei pruugi olla seotud genotoksilise mehhanismiga, sest suurenenud mutageensus astet transgeensetel hiirtel pärast metronidasooli suurte annuste manustamist erinevates organites, k.a kopsudes, ei leitud.

Reproduktsoonitoksilisus

Teratogeenset ega embrüotoksilist toimet rottide ja küülikutega läbiviidud uuringutes ei täheldatud. Pärast metronidasooli korduvat manustamist rottidele 26...80 nädala jooksul on munandite ja eesnäärme düstroofiat täheldatud ainult kõrgete annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Dinaatriumfosfaatdodekahüdraat
Sidrunhappe monohüdraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata kujul

3 aastat.

Pärast pakendi esmast avamist

Kasutamata jäänud sisu tuleb hävitada, seda ei tohi jätta hilisemaks kasutamiseks.

Pärast ravimi nõuetekohast lahjendamist

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt

ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud asepticistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudelid välispakendis, valguse eest kaitstult.
Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ravim on pakendatud:

- madala tihedusega polüetüleenpudelitesse, mis sisaldavad 100 ml, müügipakendid: 10 x 100 ml, 20 x 100 ml

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Muud käitlemisnõuded:

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Pudel ja kasutamata jäänud sisu tuleb pärast kasutamist hävitada.

Ravimit võib lahjendada 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosi infusioonilahusega. Lahjendamisel tuleb jälgida tavapäraseid aseptika nõudeid.

Kasutada ainult selgeid värvituid või kergelt kollakaid lahuseid, mille pudel ja selle sulgur on ilma nähtavate vigastusteta.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen,
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

604908

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.10.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2019