

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arilin 250 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid / vaginaalsuposiidid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine: metronidasool

1 vaginaalsuposiit sisaldab toimeainena 100 mg metronidasooli.

1 õhukese polümeerikattega tablett sisaldab toimeainena 250 mg metronidasooli.

INN: *Metronidazolium*

Abiained: laktoosmonohüdraat (ainult õhukese polümeerikattega tablett)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett suukaudseks kasutamiseks ja vaginaalsuposiit tupesiseseks kasutamiseks.

Ilma poolitusjooneta valge ümar õhukese polümeerikattega tablett ja valkjas/kollakas vaginaalsuposiit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arilini kasutatakse järgmistel näidustustel.

– Trihhomonoos naistel.

Metronidasooli määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Trihhomonoosi ravitakse ühekordse annusega 2 g.

Alternatiivina võib manustada

- 500 mg kaks korda päevas 7 päeva

või

- 500 mg kolm korda päevas 5 päeva

Metronidasoolresistentsete juhtude korral on soovitatav ravi korrata koheselt või 7 päeva pärast standardravi.

Seksuaalpartnereid tuleb ravida samaaegselt.

Vaginaalsuposiidid

Vaginaalsuposiite kasutatakse täiendavalt suukaudsele ravile ravitoime tõstmiseks.

1 vaginaalsuposiit (sisaldab 100 mg metronidasooli) sisestatakse kuuel järjestikusel päeval üks kord ööpäevas õhtul enne magamaminekut tuppe.

Lapsed

Ravimi Arilin vaginaalsuposiitide ohutust ja tõhusust lastel ei ole seni kindlaks tehtud. Seetõttu ei tohi Arilini vaginaalsuposiite lastel ja alla 18-aastastel noorukitel kasutada, sest seni puudub piisav kogemus üldsoovituste andmiseks selles vanuserühmas.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudseks kasutamiseks

Õhukese polümeerikattega tabletid neelatakse söögi ajal või pärast sööki tervena (tablette ei tohi närida) alla koos piisava koguse vedelikuga.

Vaginaalsuposiidid tupesiseseks kasutamiseks

Vaginaalsuposiiti on kõige parem sisestada seliliasendis ja veidi tõstetud jalgadega. Vaginaalsuposiit sisestatakse sügavale tuppe. Sisestamise lihtsustamiseks võib vaginaalsuposiidi enne kasutamist lühiajaliselt kasta sooja vette.

Ravi Arilini vaginaalsuposiitidega ei tohi kasutada menstruatsiooni ajal.

Ravi kestus

Õhukese polümeerikattega tablettide kasutamisel sõltub ravi kestus valitud annustamisskeemist.

Vaginaalsuposiitide kasutamisel on ravi kestus 6 päeva.

Hoiatus!

Ravi Arilin'i ega nitroimidasoole sisaldavate teiste ravimitega ei tohi tavaliselt kesta kauem kui 10 päeva. Teavet selle kohta vt ka lõigust 4.4.

4.3 Vastunäidustused

Arilini ei tohi kasutada järgmistel juhtudel.

- Ülitundlikkus metronidasooli, teiste 5-nitroimidasoolide, laktoosmonohüdraadi või Arilini ükskõik millise abiaine suhtes. Erandiks on eluohtlik infektsioon, mis ei allu ravile teiste ravimitega.
- Ravim on vastunäidustatud raseduse esimesel kolmandikul ja imetamise ajal (vt lõik 4.6).
- Aktiivses faasis kesknärvisüsteemi ja primaarsed vereloomesüsteemi haigused.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Raske maksakahjustuse, vereloomehaiguste või kesknärvisüsteemi / perifeerse närvisüsteemi häirete korral on enne Arilin-ravi vajalik hoolikalt kaaluda kasu-riski suhet.

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 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.

Ravi Arilini – ega ka teiste nitroimidasoole sisaldavate ravimitega – ei tohi reeglina kesta kauem kui 10 päeva, välja arvatud üksikjuhtudel, kui pikem ravi on selgelt näidustatud. Patsiente peab asjakohaselt jälgima (kliiniline jälgimine ja laborianalüüsivõrdlused tegemine). Korduvat ravi võib määrata individuaalselt, kui see on põhjendatud.

Trihomoosi korral on näidustatud seksuaalpartneri samaaegne ravi.

Ravi ajal peaksid patsiendid hoiduma seksuaalvahekorra.

Pseudomembranoosse koliidi tekkimisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist ja vajadusel asjakohase ravi alustamist (nt tõestatud kliinilise tõhususega spetsiifiliste antibiootikumide / kemoterapeutiliste ainete annustamine). Peristaltikat pärssivate ravimite kasutamine on vastunäidustatud.

Patsiendid, kellel esinevad harvaesinevad pärilikud haigused, nagu galaktoosi talumatus, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi Arilin'i õhukese polümeerikattega tablette kasutada.

Märkus

Arilin vaginaalsuposiitide kasutamine koos latekstoodetega (nt kondoomid, diafragmad) võib põhjustada nende funktsiooni halvenemist ning seega vähendada nende toodete efektiivsust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metronidasooli tupesisesel manustamisel on süsteemne bioaadavus ligikaudu 20% annusest.

Süsteemse manustamise korral on võimalikud järgmised koostoimed.

Disulfiraami manustamine võib põhjustada psühhoosi ja segasusseisundit.

Metronidasool suurendab koagulatsiooni inhibeerimist, mistõttu tuleb varfariini tüüpi antikoagulante saavate patsientide ravi vajadusel kohandada.

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

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

Barbituraatide või fenütoiini manustamine vähendab metronidasooli toimet.

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.

Tsimetidiin on üksikjuhtudel mõjutanud metronidasooli eemaldamist organismist, põhjustades seega metronidasooli kontsentratsiooni suurenemist seerumis.

Metronidasool võib mõne GOT (AST) seerumi aktiivsuse määramise meetodi korral põhjustada tegelikust väiksemate tulemuste saamist.

Vältida tuleb alkoholi tarbimist, sest vastasel juhul võivad tekkida mittetalutavuse nähud, näiteks nahapunetus pea ja kaela piirkonnas, samuti iiveldus, oksendamine, peavalu ja peapööritus (disulfiraamisarnane toime).

Takroliimuse ja metronidasooli koosmanustamisel suureneb takroliimuse sisaldus veres. Seetõttu tuleb patsientidel, kes saavad stabiilset takroliimusravi, sageli kontrollida takroliimuse sisaldust veres ja neerufunktsiooni, eelkõige metronidasoolravi alguses ja lõpus.

Metronidasooli ja amiodarooni koosmanustamisel tuleb patsienti jälgida QT-intervalli pikenemise ja torsaadi suhtes. Soovitatav on korrapäraselt kontrollida EKG-d. Ambulatoorseid patsiente tuleb instrueerida, et kui nad täheldavad torsaadi tunnuseid, nagu uimasus, südamepekslemine või süngoobid, peavad nad viivitamata pöörduma arsti poole.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Metronidasool läbib platsentaarbarjääri, saavutades platsentas sama kontsentratsiooni mis ema plasmas ja selle kasutamise ohutus raseduse ajal ei ole selge. Eriti vastukäivad on andmed metronidasooli kasutamise kohta raseduse esimesel kolmandikul. Mõnes uuringus on leitud tõestusmaterjali väärarengute tekkesageduse suurenemise kohta. Loomkatsetes ei ole metronidasoolil teratogeenseid omadusi leitud (vt lõik 5.3). Seetõttu on metronidasool 1. trimestril vastunäidustatud.

Metronidasool eritub inimese rinnapiima. Suukaudse manustamise järel saavutatakse rinnapiimas sama kontsentratsioon, mis vereplasmas. Imetamise ajal tuleb seega katkestada kas imetamine või ravimi kasutamine. Kui imetamise ajal määratakse ravi üksikannusega, tuleb imetamine 24 tunniks katkestada ja selle aja jooksul tekkinud rinnapiim pumbaga eemaldada ning ära visata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Arilin'i vaginaalsuposiidid ja õhukese polümeerikattega tabletid võivad muuta patsiendi reaktsioonikiirust nii palju, et autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime võib olla häiritud (võivad tekkida äge pearinglus, ataksia, segasusseisund ja krampid). Eriti kehtib see ravi alguses ja alkoholiga koostoimete korral.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvalnähtude sageduse väljendamisel kasutatakse järgnevat kateooriaid.

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 $< 1/1\ 000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Metronidasooli vaginaalsel manustamisel on süsteemne biosaadavus ligikaudu 20% annusest. Selle manustamistee kaudu kasutamisel on kõrvaltoimete teke harv.

Vere ja lümfisüsteemi häired

- Aeg-ajalt: Leukopeenia ja granulotsütopeenia. Pikaajalisel kasutamisel on seega näidustatud kliinilise vere analüüsi jälgimine.
- Väga harv: Agranulotsütoos ja trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

- Aeg-ajalt: Anafülaktilised reaktsioonid
- Väga harv: Anafülaktiline šokk.

Närvisüsteemi häired

- Aeg-ajalt: Peavalu, peapööritus, uimasus, unetus, ataksia. Perifeerne neuropaatia ja krampid. Perifeerne neuropaatia väljendub jäsemete tuimuses, "nõelte" ja "pindude" tundes või surisemises.
- Teadmata: Entsefalopaatia, väikeaju sündroom (nt koos kõne- ja kõndimishäirega, nüstagm ning tremor).

Silma kahjustused

- Aeg-ajalt: nägemishäired

Seedetrakti häired

- Väga sage: Metallimaitse, survetunne maos, iiveldus
- Sage: mõru maitsega, rõhatused keelele, glossiit, stomatiit, oksendamine, isukaotus, kõhulahtisus
- Väga harv: Pankreatiit, Arilin-ravi ajal võib tekkida pseudomembranoosne enterokoliit (vt lõik 4.4).

Maksa ja sapiteede häired

- Aeg-ajalt: Maksafunktsiooni puudulikkus (nt transaminaaside aktiivsuse ja bilirubiini kontsentratsiooni suurenemine seerumis)
- Teadmata: Hepatiit, mõnikord koos ikterusega, ikterus ja maksapuudulikkus (maksa siirdamise vajadusega) patsientidel, keda samal ajal raviti muude antibiootikumidega.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

- Aeg-ajalt: Nahareaktsioonid (nt kihelus, urtikaarne eksanteem)
- Teadmata: Rasked nahareaktsioonid (nt multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekroos)

Neerude ja kuseteede häired

- Sage: Uriini tumedaks värvumine (tingitud metronidasooli metaboliidist; kliiniliselt ebaoluline)
- Aeg-ajalt: Düsuuria, tsüstiit, uriinipidamatus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

- Aeg-ajalt: *Candida* superinfektsioonid genitaalpiirkonnas

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

- Aeg-ajalt: ravimpalavik

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

- Aeg-ajalt: Asteenia (muskulaarne)
- Väga harv: Liigesvalu

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: Psüühikahäired, sealhulgas hallutsinatsioonid ja segasusseisundid, ärritatavus, depressioon

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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suitsiidikatse eesmärgil sisse võetud kuni 15 g metronidasooli ühekordse suukaudse annuse järel täheldati iiveldust, oksendamist, hüperrefleksiat, ataksia, tahhükardiat, düspnoed ja desorientatsiooni. Surmajuhte ei ole kirjeldatud.

Spetsiifilist antidooti teada ei ole. Ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Imidasooli derivaadid, ATC-kood: P01AB01 (õhukese polümeerikattega tabletid); G01AF01 (vaginaalsuposiidid)

Toimemehhanism

Metronidasool on nitroimidasooli derivaat. Metronidasoolil endal antimikroobne toime puudub. Tegemist on stabiilse ja suure läbimisvõimega algühendiga, millest anaeroobsetes tingimustes tekivad mikroobse püruvaadi-ferredoksiini-oksidoreduktaasi vahendusel ferredoksiini ja flavodoksiini oksüdeerimise käigus DNA-d kahjustavad nitrosoradikaalid. Nitrosoradikaalid moodustavad DNA aluspaaridega kompleksid, põhjustades DNA ahela katkemist ja sellele järgnevat raku lüüsumist.

Resistentsuse mehhanismid

Metronidasooli vastase resistentsuse mehhanismid anaeroobsetes bakterites on ainult osaliselt välja selgitatud.

Metronidasooli ja teiste nitroimidasooli derivaatide (tinidasool, ornidasool, nimorasool) vahel esineb täielik ristresistentsus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist imendub metronidasool kiiresti ja praktiliselt täielikult, saavutades maksimaalse kontsentratsiooni seerumis 1...2 tunni pärast.

Tupesise manustamise järel on biosaadavus seerumi kontsentratsiooni alusel ligikaudu 20%, kusjuures tippkontsentratsioon saavutatakse veelgi hiljem – 8 kuni 24 tunni pärast. Seerumi poolväärtusaeg on ligikaudu 8 (6 kuni 10) tundi. Inimorganismis moodustuvad mitmesugused metaboliidid. Põhimetaboliidid on hüdroksümetaboliit (1-(2-hüdroksüetüül)-2-hüdroksümetüül-5-nitroimidasool) ja happeline metaboliit (2-metüül-5-nitroimidasool-1-üüläädikhape).

Ligikaudu 80% ainest elimineeritakse neerude kaudu; mittemetaboliseerunud osa moodustab vähem kui 10%. Väike kogus (ligikaudu 6%) eritatakse ka maksa kaudu. Neerupuudulikkus eliminatsiooni praktiliselt ei mõjuta. Raske maksapuudulikkuse korral tõenäoliselt eliminatsioon pikeneb. Raske maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel võib poolväärtusaeg olla pikenenud kuni 30 tunnini. Valkudega seonduvus on alla 20%. Näiline jaotusruumala on ligikaudu 36 l.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Metronidasooli suure annuse korduva manustamise järel 26...80-nädalase perioodi jooksul tekkis rottidel testiste düstroofia ja prostata atroofia. Koertel väljendusid korduva manustamise järel tekkinud toksilised toimed ataksia ja treemorina. Üheaastase manustamise järel esines ahvidel annusest sõltuv maksarakkude degeneratsiooni suurenemine.

Metronidasoolil on nitroreduktseerumise järel mutageenne toime bakteritele. Metodoloogiliselt valiidses uuringutes ei leitud metronidasoolil mutageenset toimet imetajarakkudes *in vitro* ega *in vivo*. Metronidasooliga ravitud patsientide lümfotsüüdiuuringutes ei leitud olulist tõestusmaterjali DNA-d kahjustava toime kohta.

Metronidasool osutus rottidel ja hiirtel kantserogeenseks. Eelkõige tuleb märkida kopsukasvajate sageduse suurenemist hiirtel metronidasooli suukaudse manustamise järel. Seost genotoksilisuse mehhanismiga ei näi olevat, sest metronidasooli suurte annuste manustamise järel transgeensetele hiirtele ei olnud mutatsioonide esinemissagedus mitmetes elundites, sealhulgas kopsudes, suurenenud. Rottidel ja küülikutel ei ole loomkatsetes leitud teratogeenseid ega muid embrüotoksilisi toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Õhukese polümeerikattega tabletid:

Kartulitärklis, laktoosmonohüdraat, maisitärklis, magneesiumstearaat [taimne] (E572), makrogool 6000, aluseline butüülitud metakrülaatkopolümeer (molekulmass: ligikaudu 150 000), povidoon (K90), tugevalt disperseeritud ränidioksiid (E551), eelželatiniseeritud tärklis (maisist), stearhape (E 570), talk (E553b), titaandioksiid (E171).

Vaginaalsuposiidid:

Makrogool 1000, makrogool 1500.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C .

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-st/alumiiniumfooliumist ja PVC/PVDC/PE fooliumi ribadest blisterpakendid, mis on pakitud karpis.

12 õhukese polümeerikattega tableti pakid suukaudseks kasutamiseks ja 6 vaginaalsuposiiti tupesiseseks kasutamiseks.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56,
33611 Bielefeld,
Saksamaa

tel: +49 (0)521 8808 05

faks: +49 (0)521 8808 334

e-post: info@wolff-arzneimittel.de

8. MÜÜGILOA NUMBER

349301

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

08.06.2001/30.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2016