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: *Metronidazolum*

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
Õhukese polümeerikattega tabletid

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.

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 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lastel on enne Arilini vaginaalsuposiitide kasutamist tupesiseseks raviks vajalik hoolikalt kaaluda kasu-riski suhet, sest puudub piisav kogemus üldsoovituste andmiseks selle vanuserühma jaoks.

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

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 laborianalüüside tegemine). Korduvat ravi võib määrata individuaalselt, kui see on põhjendatud.

Trihhomonoosi korral on näidustatud seksuaalpartneri samaaegne ravi.

Ravi ajal peaksid patsiendid hoiduma seksuaalvahekorrast.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metronidasooli tupesisesel manustamisel on süsteemne biosaadavus 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 saamise.

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).

4.6 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 käsitsemise võime võib olla häiritud (võivad tekkida äge pearinglus, ataksia, segasusseisund ja krambid). Eriti kehtib see ravi alguses ja alkoholiga koostoimete korral.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvalnähtude sageduse väljendamisel kasutatakse järgnevaid kategooriaid.

Väga sage (≥1/10)
Sage (≥1/100 kuni <1/10)
Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)
Harv (≥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.

Sageli esinevad kõrvalnähud

- Metallimaitse, mõru maitsega röhatused, keelekatt, glossiit, stomatiit, survetunne maos, iiveldus, oksendamine, isukaotus, kõhulahtisus
- Uriini tumedaks värvumine (tingitud metronidasooli metaboliidist; kliiniliselt ebaoluline)

Aeg-ajalt esinevad kõrvalnähud

- Peavalu, peapööritus, uimasus, unetus, segasusseisundid, ärritatavus, depressioon, ataksia
- Perifeerne neuropaatia ja krambid. Perifeerne neuropaatia väljendub jäsemete tuimuses, "nõelte" ja "pindude" tundes või surisemises.
- Nahareaktsioonid (nt kihelus, urtikaarne eksanteem), ravimpalavik
- Leukopeenia ja granulotsütopeenia. Pikaajalisel kasutamisel on seega näidustatud kliinilise vere analüüsi jälgimine (vt ka „Väga harva esinevad kõrvalnähud“).
- Anafülaktilised reaktsioonid
- Düsuuria, tsüstiit, uriinipidamatus
- Maksafunktsiooni puudulikkus (nt transaminaaside aktiivsuse ja bilirubiini kontsentratsiooni suurenemine seerumis)
- *Candida* põhjustatud superinfektsioonid genitaalpiirkonnas
- Asteenia (muskulaarne), nägemishäired

Väga harva esinevad kõrvalnähud

- Anafülaktiline šokk. Raske ägeda ülitundlikkusreaktsiooni (nt anafülaktiline šokk) korral tuleb ravi Arilin’iga kohe katkestada ja rakendada tavapäraseid asjakohaseid erakorralise abi meetmeid (nt antihistamiinid, kortikosteroidid, sümpatomimeetikumid ja vajadusel ventilatsioon).
- Agranulotsütoos ja trombotsütopeenia
- Pankreatiit
- Arilin-ravi ajal võib tekkida pseudomembranoosne enterokoliit. Sellisel juhul kaaluge näidustusest lähtuvalt ravi lõpetamist ja vajadusel asjakohase ravi alustamist (nt tõestatud kliinilise tõhususega spetsiifiliste antibiootikumide / kemoterapeutiliste ainete annustamine). Peristaltikat pärssivate ravimite kasutamine on vastunäidustatud.

Esinemissagedus teadmata:

- Entsefalopaatia, väikeaju sündroom (nt koos kõne- ja kõndimishäirega, nüstagm ning treemor).
- Rasked nahareaktsioonid (nt multiformne erüteem).
- Hepatiit, mõnikord koos ikterusega.

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 grupp: 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.
Tupesisese 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-nitroimidasol-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 tõenäoliselte 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 nitroredutseerumise järel mutageenne toime bakteritele. Metodoloogiliselt valiidsetes uuringutes ei leitud metronidasoolil mutageenset toimet imetajarakkudesse 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 dispergeeritud ränidioksiid (E551), eelželatiniseeritud tärklis (maisist), stearhape (E 570), talk (E553b), titaandioksiid (E171).

Vaginaalsuposiidid:
Makrogool 1000, makrogool 1500.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

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 karpi. 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, D-33611 Bielefeld, Saksamaa
Telefon: +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

Ravimiametis kinnitatud augustis 2012