

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arilin 1000 mg vaginaalsuposiidid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine: metronidasool.

Üks vaginaalsuposiit sisaldab toimeainena 1000 mg metronidasooli
INN: *Metronidazolum*

Abiaine: letsitiin (saadakse sojaubadest)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Vaginaalsuposiit.

Kollakasvalged vaginaalsuposiidid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trihhomoniasis.

Bakteriaalne vaginosis (*Gardnerella vaginalis*'e põhjustatud tupepõletik, mittespetsiifiline tupepõletik).

Märkus. Bakteriaalset vaginosisi (BV) saab diagnoosida kliiniliste kriteeriumide (nt. Amseli diagnostilised kriteeriumid) või Grami järgi. Vältida tuleb teiste tavaliste vulvovaginiitide tekitajate olemasolu, nagu näiteks *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans* ja *Herpes simplex* viirus.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid ravijuhi-seid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Esmakordse infektsiooni puhul on piisav annus üldjuhul üks Arilin 1000 mg vaginaalsuposiit üks kord ööpäevas intravaginaalselt öhtul enne magamaminekut.

Raskematel juhtudel ja korduva infektsiooni puhul on soovitatav annus üks Arilin 1000 mg vaginaalsuposiit üks kord ööpäevas intravaginaalselt öhtul enne magamaminekut kahel järjestikusel päeval.

Lapsed

Andmed puuduvad, sest ravim on näidustatud vaid täiskasvanutele.

Manustamisviis

Vaginaalsuposiiti on kõige parem sisestada tuppe seliliasendis, veidi tõstetud ja kergelt kõ-verdatud jalgadega.

Ravi vaginaalsuposiitidega ei tohi kasutada menstruatsiooni ajal.

Ravi kestus

Tavaliselt kestab ravi 1 kuni 2 päeva.

Hoiatus!

Ravi Arilin`i ega nitroimidasooli sisaldavate teiste ravimitega ei tohi tavaliselt kesta kauem kui 10 päeva. Vt lõik 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”.

4.3 Vastunäidustused

Arilin vaginaalsuposiidid on vastunäidustatud patsientidel, kellel

- esineb ülitundlikkus metronidasooli, teiste 5-nitroimidasoolide, soja, maapähklite või Arilin`i ükskõik millise abiaine suhtes. Erandiks on eluohtlik infektsioon, mis ei allu ravi-le teiste ravimitega.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksafunktsiooni raske häire, vereloomehaiguste ning kesk- ja perifeerse närvisüsteemi hai-guste puhul tuleb enne Arilin`i kasutamist kaaluda hoolikalt kasu ja riskide suhet.

Nagu kõikide nitroimidasooli sisaldavate ravimite puhul, ei tohi Arilin`i reeglina kasutada kauem kui 10 päeva, välja arvatud juhul kui pikem ravi on selgelt näidustatud. Sellisel juhul on vajalik patsiendi regulaarne asjakohane jälgimine (kliiniline ja laboratoorne). Korduvat ra-vi võib määrata vaid individuaalselt, kui see on põhjendatud.

Trihhomoniasisi puhul on vajalik ka samaaegne seksuaalpartneri ravi suukaudse ravimvormi-ga.

Ravi ajal tuleb seksuaalvahekorda vältida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metronidasooli intravaginaalse manustamise korral imendub süsteemselt ligikaudu 20% an-nusest.

Süsteemsel manustamisel (suukaudne, rektaalne, intravenoosne) on võimalikud järgmised koostoimed.

Disulfiraami kasutamisel võivad tekkida psühhoos ja segasusseisund.

Varfariini tüüpi antikoagulante saavate patsientide ravi tuleb üle vaadata, sest metronidasool tugevdab verehüübimist pärssivat toimet.

Liitiumi manustamisel tuleb olla ettevaatlik, sest täheldatud on liitiumi sisalduse tõusu seeru-mis.

Barbituraatide ja fenütoiini kasutamisel on metronidasooli toime vähenenud.

Üksikjuhtidel on täheldatud tsimetidiini toimel metronidasooli väljutamise vähenemist, mis viis metronidasooli seerumikontsentratsiooni tõusule.

Metronidasool võib põhjustada teatud laboratoorsete analüüside (ASATi aktiivsuse määrami-ne seerumis) tulemustes tegelikust väiksemaid väärtusi.

Alkoholi tarbimist tuleb vältida, sest võivad tekkida kõrvaltoimed, nagu nahapunetus pea ja kaela piirkonnas ning samuti iiveldus, oksendamine, peavalu ja pearinglus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Metronidasooli ohutus rasedusele ei ole piisavalt tõestatud. Eelkõige raseduse varajase staadiumi kohta on vastuolulisi andmeid. Üksikutes uuringutes on leitud sünnidefektide sageduse suurenemist. Loomkatsetes ei olnud metronidasoolil teratogeenset toimet (vt lõik 5.3).

Seetõttu tohib Arilin'i raseduse ajal ning eelkõige esimesel trimestril kasutada ainult eluohtliku infektsiooni korral kui teised ravimid ei ole andnud soovitud tulemust.

Imetamine

Metronidasool eritub inimese rinnapiima ning suukaudsel manustamisel võib rinnapiimas saavutada sarnaseid kontsentratsioone kui vereplasmas. Seetõttu tuleb imetamise ajal katkestada kas rinnaga toitmine või ravimi kasutamine. Ühekordsel manustamisel imetamise ajal tuleks rinnaga toitmine 24 tunniks katkestada ning sellel ajal tekkinud rinnapiim välja pumbata ja ära visata.

Fertiilsus

Andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Arilin võib mõjutada patsiendi reaktsioonikiirust sellisel määral, et see võib häirida aktiivset osalemist liikluses ning samuti masinatega töötamise võimet. See mõju on suurem ravi alguses ning samaaegsel alkoholi tarbimisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete puhul kasutatakse järgmisi sageduse kategooriaid:

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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Metronidasooli vaginaalse manustamise korral imendub süsteemselt ligikaudu 20% annusest. Kõrvaltoimeid tekib väga harva.

Süsteemsel manustamisel (suukaudne, rektaalne, intravenoosne) on võimalikud järgmised koostoimed:

Sagedased kõrvaltoimed

- Metallimaitse, mõru maitsega rõhatused, katt keelele, glossiit, stomatiit, rõhumistunne maos, iiveldus, oksendamine, isukaotus, kõhulahtisus.
- Uriini värvumine tumedaks (metronidasooli ainevahetusproduktist tingitud, ei ole kliiniliselt oluline).

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed

- Peavalu, pearinglus, uimasus, unetus, segasus, ärritatus, depressioon, ataksia.
- Perifeerne neuropaatia ja krampid. Esimesed nähud on kätes ja jalgades tuimuse- kiheluse- või torkimisetunne.
- Nahareaktsioonid (nt sügelus, urtikaaria), ravimipalavik.
- Leukopeenia ja granulotsütopeenia. Seetõttu on pikaajalisema ravi korral vajalik regulaarselt jälgida vereanalüüse (vt ka „Väga harvad kõrvaltoimed”).

- Anafülaktilised reaktsioonid.
- Düsuuria, tsüstiit, inkontinents.
- Maksafunktsiooni häired (nt transaminaaside ja bilirubiinisisalduse tõus seerumis).
- Suguelundite pärmseeninfektsioonid (nt kandidiaas).
- Nõrkus (muskulaarne), nägemishäired.

Väga harvad kõrvaltoimed

- Anafülaktiline šokk. Raske ägeda ülitundlikkusreaktsiooni (nt anafülaktiline šokk) puhul tuleb ravi Arilin`iga kohe katkestada ning kasutada tavapäraseid asjakohaseid esmaabi meetmeid (nt antihistamiinid, kortikosteroidid, sümpatomimeetikumid ja kunstlik hingamine).
- Agranulotsütoos ja trombotsütopeenia.
- Pankreatiit.
- Arilin-ravi ajal võib tekkida pseudomembranoosne enterokoliit. Tuleb kaaluda ravi lõpetamist olenevalt näidustusest ning kohe rakendada asjakohast ravi (nt spetsiifilised antibiootikumid/kemoterapeutilised ravimid, mille toime on kliiniliselt tõestatud). Peristaltikat pärssivad ravimid on vastunäidustatud.
- Sojaubadest saadav letsitiin võib väga harva tekitada allergilist reaktsiooni.

Teadmata:

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

4.9 Üleannustamine

Suitsiidikatse eesmärgil 15 g metronidasooli ühekordsel manustamisel tekkis iiveldus, oksendamine, hüperrefleksia, ataksia, tahhükardia, hingamispuudulikkus ja orientatsioonihäired. Surmajuhete ei ole kirjeldatud.

Spetsiifilist antidooti ei ole teada. Sümptomaatilise ravi korral taanduvad kõrvalnähud mõne päevaga.

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Imidasooli derivaadid
ATC-kood: G01AF01

Toimemehhanism

Metronidasoolil ei ole mikroobivastast toimet. Tegemist on stabiilse ja läbitungimisvõimelise lähteainega, millest anaeroobsetes tingimustes tekivad mikrobiaalse püruvaadi-ferredoksiini-oksüdoreduktaasi vahendusel ferredoksiini ja flavodoksiini oksüdatsiooni teel nitrosoradikaalid, mis toimivad DNAsse. Nitrosoradikaalid moodustavad DNA aluspaaridega ühendid, mille tulemusel DNA ahel katkeb ning sellele järgneb rakusurm.

Farmakokineetika ja –dünaamika suhe

Toime sõltub peamiselt maksimaalse seerumikontsentratsiooni (C_{max}) ja haigustekitaja minimaalse pärssiva kontsentratsiooni (MIK) jagatisest.

Resistentsuse mehhanismid

Anaeroobsete bakterite resistentsuse mehhanismid metronidasooli vastu on vaid osaliselt teada:

- Metronidasool-resistentsetel *Bacteroides*-tüvedel on resistentsus-determinandid, mis kodeerivad nitroimidasool-reduktaase, mille toimele tekib nitroimidasoolist aminoimidasool ning seeläbi pärsitakse antibakteriaalset toimet andvate lämmastikradikaalide teket.
- *Helicobacter pylori* puhul tekib metronidasooli suhtes resistentsus geeni mutatsioonist, mis kodeerib NADPH-nitroreduktaasi. Nende mutatsioonide toimele toimub aminohapete vahetus ning seeläbi ensüüm ei ole enam aktiivne. Seega ei toimu metronidasooli aktiveerimist lämmastikradikaaliks.

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

Piirväärtused

Metronidasooli testid on tehtud tavapäraste kontsentratsioonilahjendustega. Kindlaks on tehtud järgmised minimaalsed pärssivad kontsentratsioonid nii tundlike kui ka resistentsete haigustekitajate suhtes.

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) piirväärtused

Haigustekitaja	Tundlik	Resistentne
Grampositiivne anaeroob	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Gramnegatiivne anaeroob	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Omandatud resistentsuse levimus Saksamaal

Eri liikide omandatud resistentsuse levimus võib erineda nii piirkondade kui ka aja lõikes. Seetõttu on eelkõige raskete infektsioonide adekvaatseks raviks vajalikud kohalikud andmed resistentsuse olukorra kohta. Kui lokaalse resistentsuse andmete põhjal on metronidasooli toime küsitav, tuleb ravi osas nõu pidada erialaekspertidega. Eelkõige raskete infektsioonide või ravile allumatuse korral tuleb mikrobioloogiliseks diagnoosiks tõestada tekitaja ning kindlitada tundlikkus metronidasoolile.

Omandatud resistentsuse levimus Saksamaal, tuginedes viimase 5 aasta andmetele, mis on saadud riiklikest resistentsuse järelvalve projektidest ja uuringutest (seisuga: detsember 2010).

Üldiselt tundlikud liigid
Anaeroobsed mikroobid
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> [°] ^Δ
<i>Fusobacterium</i> spp. [°]
<i>Peptoniphilus</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Porphyromonas</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp. [°]
<i>Veillonella</i> spp. [°]
Teised mikroorganismid
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]
Liigid, kelle puhul võib ravi käigus tekkida omandatud resistentsus

<i>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Algselt resistentsed liigid
Kõik obligatoorselt aeroobsed bakterid
<i>Grampositiivsed mikroorganismid</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Gramnegatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

° Tabeli koostamise hetkel aktuaalsed andmed puuduvad. Algandmete, standardkirjanduse ja ravisoovituste puhul on lähtutud tundlikkusest.

^ Ainult penitsilliin-allergia.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel imendub metronidasool kiiresti ja peaaegu täielikult, maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse 1-2 tunniga. Rektaalsel manustamisel imendub süsteemselt 80%, maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse 4 tunniga. Vaginaalsel manustamisel jõuab seerumisse 20% ning maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse hiljem – 8 kuni 24 tunni järel. Seerumi poolväärtusaeg on keskmiselt 8 (6–10) tundi. Inimorganismis moodustuvad erinevad metaboliidid. Põhimetaboliidid on hüdroksümetaboliit (1-(2-hüdroksümetüül)-2-hüdroksümetüül-5-nitroimidasool) ja happeline metaboliit (2-metüül-5-nitroimidasool-1-üüläädikhape).

Ligikaudu 80% toimeainest väljutatakse neerude kaudu, mille juures metaboliseerimata toimeaine osakaal on alla 10%. Väike osa (ligikaudu 6%) väljutatakse maksa kaudu. Neerupuudulikkus ravimi organismist väljutamist oluliselt ei mõjuta. Raske maksapuudulikkuse korral tuleb arvestada eliminatsiooni aeglustumisega. Poolväärtusaeg võib tugevalt aeglustunud maksafunktsiooni korral pikeneda 30 tunnini. Valkudega seondub alla 20%. Jaotusruumala on ligikaudu 36 l.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Metronidasooli suurte annuste korduval manustamisel 26...30 nädala vältel tekkis rottidel testiste düstroofiat ja eesnäärme atroofiat. Koertel tekkis korduval kasutamisel toksiliste toimetena ataksiat ja treemorit. Ahvidel tehtud uuringud näitasid üheaastase ravi järel annusest sõltuvat maksarakkude degeneratsiooni sagenemist.

Metronidasool toimib nitroreduktsiooni järel bakteritesse mutageenselt. Metoodiliselt aktsepteeritud uuringud ei viidanud *in vitro* ega *in vivo* mutageensele toimele imetajarakkudele. Metronidasooliga ravitud patsientide lümfotsüütide uuringutes ei leitud olulisi tõendeid DNA kahjustuse kohta.

Rottidel ja hiirtel tehtud uuringutes on täheldatud metronidasooliga seotud tumorigeenide toimeid. Märkimisväärne on eelkõige hiirtel metronidasooli suukaudse manustamise järel ilmnunud kopsutuumorite esinemissageduse tõus. Seost genotoksilisuse mehhanismiga ei näi olevat, sest metronidasooli suured annused transgeensetel hiirtel erinevates organites, sh kopsud, ei näidanud mutatsioonide esinemissageduse tõusu. Loomkatsed rottidel ega küülikutel ei ole näidanud teratogeenseid ega muid embrüotoksilisi toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütserooltrialkanoaat (C₈-C₁₈),
Letsitiin.

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Fooliumist ribapakendid pappkarbis.

Pakendis on 2 vaginaalsuposiiti.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

Telefon: (0521) 880805
Telefaks: (0521) 8808334
E-post: info@wolff-arzneimittel.de

8. MÜÜGILOA NUMBER

789312

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

25.06.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2012