

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arilin 1000 mg vaginaalsuposiidid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav 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 kriteeriumite (nt. Amseli diagnostilised kriteeriumid) või Grami järgi. Välistada 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 ravijuhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

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

Arilin on ette nähtud kasutamiseks täiskasvanutel.

Neerupuudulikkus ja dialüüs

Neerufunktsiooni süveneva halvenemise (neerupuudulikkuse) korral suureneb metronidasooli eritumine väljaheitega (sapiga).

Terminaalse neerupuudulikkuse korral (anuuria) tuleks metronidasooli annust vähendada 400–500 mg-ni 12-tunniste vahedega. Kuna metronidasooli metaboliidid eemaldatakse hemodialüüsiga kiiresti, pole hemodialüüsipatsientidel vaja annust vähendada (vt lõiku 4.4).

Maksafunktsiooni häired

Maksafunktsiooni häiretega patsientide puhul tuleb metronidasooli ettevaatlikult kasutada (vt lõiku 4.4).

Manustamisviis

Vaginaalsuposiiti on kõige parem sisestada tuppe seliliasendis, veidi tõstetud ja kergelt kõverdatud jalgadega.

Ravi vaginaalsuposiitidega ei tohi kasutada menstruatsiooni ajal.

Ravi kestus

Tavaliselt kestab ravi 1 kuni 2 päeva.

Hoiatus!

Ravi Arilin`i ega nitroimidiasooli 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-nitroimidiasoolide, soja, maapähklite või Arilin`i ükskõik millise abiaine suhtes. Erandiks on eluohtlik infektsioon, mis ei allu ravile teiste ravimitega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Hepatotoksilisus Cockayne`i sündroomiga patsientidel

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. Sellel patsiendirühmal ei tohi metronidasooli kasutada, välja arvatud juhul, kui leitakse, et kasu on suurem kui risk ja kui muud ravi 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 analüüsitud 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 (vt lõik 4.8).

Nagu kõikide nitroimidiasooli 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 ravi võib määrata vaid individuaalselt, kui see on põhjendatud.

Trihhomoniasia puhul on vajalik ka samaaegne seksuaalpartneri ravi suukaudse ravimvormiga.

Ravi ajal tuleb seksuaalvahekorda vältida.

Arilini kasutamine koos latekstoodetega (nt kondoomid, pessaarid) võib nende toodete toimivust vähendada, muutes need seega vähem usaldusväärseteks.

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.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metronidasooli intravaginaalse manustamise korral imendub süsteemselt ligikaudu 20% annusest. Süsteemsel manustamisel (suukaudne, rektaalne, intravenoosne) on võimalikud järgmised koostoimed. Disulfiraami kasutamisel võivad tekkida pühhoos ja segasusseisund.

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

Liitiumi manustamisel tuleb olla ettevaatlik, sest täheldatud on liitiumi sisalduse tõusu seerumis.

Barbituraatide ja fenütoiini kasutamisel on metronidasooli toime vähenenud.

Silimariini/silibiniini manustamisel väheneb metronidasooli toime.

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

Diosmiin võib mõningatel juhtudel põhjustada metronidasooli seerumisisalduse suurenemist.

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

Tsüklosporiiniga ravitavate patsientide puhul esineb tsüklosporiini seerumisisalduse suurenemise oht. Kui neid ravimeid on vaja korraga manustada, tuleb hoolikalt jälgida tsüklosporiini ja kreatiniini seerumisisaldust.

Metronidasool vähendab 5-fluorouratsiili kliirensit, mistõttu võib tekkida raske 5-fluorouratsiili mürgistus.

Busulfaani plasmasisaldus võib metronidasooli toimel suurened, mistõttu võib tekkida tõsine busulfaanimürgistus.

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

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. Soovitav 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.

Seedekulgla mikrofloorat muutvad ained (nt antibiootikumid) võivad halvendada mükofenoolhappetoodete suukaudset biosaadavust. Samaaegse antibakteriaalse ravi korral on mükofenoolhappe immuunsupressiivse mõju vähenemisega seoses soovitatav hoolikas kliiniline järelevalve ja laborikontroll.

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:

Vere ja lümfisüsteemi häired

- Aeg-ajalt: Leukopeenia ja granulotsütopeenia. Seetõttu on pikaajalisema ravi korral vajalik regulaarselt jälgida vereanalüüse.
- Väga harv: Agranulotsüstoos ja trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

- Aeg-ajalt: Anafülaktilised reaktsioonid.

Närvisüsteemi häired

- Aeg-ajalt: Peavalu, pearinglus, uimasus, unetus, ataksia. Perifeerne neuropaatia ja krampihood. Esimesed nähud on kätes ja jalgades tuimuse- kiheluse- või torkimisetunne.
- Teadmata: Entsefalopaatia, väikeaju sündroom (nt kõne ja kõnnaku häired, nüstagm ja treemor)

Silma kahjustused

- Aeg-ajalt: nägemishäired

Seedetrakti häired

- Sage: Metallimaitse, mõru m baitsega rõhatused, katt keelel, glossiit, stomatiit, rõhumistunne maos, iiveldus, oksendamine, isukaotus, kõhulahtisus
- Väga harv: Pankreatiit. Arilin-ravi ajal võib tekkida pseudomembranoosne enterokoliit.

Maksa ja sapiteede häired

- Aeg-ajalt: Maksafunktsiooni häired (nt transaminaaside ja bilirubiinisalduse tõus seerumis).
- Teadmata: Hepatiit, mõnikord koos ikterusega. Ikterus ja maksapuudulikkus (maksa siirdamise vajadusega) patsientidel, keda samal ajal raviti muude antibiootikumidega.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

- Nahareaktsioonid (nt sügelus, urtikaaria).
- Teadmata: Rasked nahareaktsioonid (nt multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekroos)

Neerude ja kuseteede häired

- Sage: Uriini värvumine tumedaks (metronidasooli ainevahetusproduktist tingitud, ei ole kliiniliselt oluline).
- Aeg-ajalt: Düsuuria, tsüstiit, inkontinents.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

- Aeg-ajalt: Suguelundite kandidiaas.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

- Aeg-ajalt: ravimipalavik

Psühhiaatrilised häired

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

Cockayne'i sündroomiga patsientidel on metronidasooli süsteemsel manustamisel teatatud pärast ravi algust väga kiiresti tekkinud raske pöördumatu hepatotoksilisuse/ ägeda maksapuudulikkuse, sealhulgas surmlõppega, juhtudest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

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

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: 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.

Farmakodünaamilised toimed 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 toimel 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 toimel toimub aminohapete vahetus ning

seeläbi ensüüm ei ole enam aktiivne. Seega ei toimu metronidasooli aktiveerimist lämmastikradikaaliks.

Metronidasooli ja teiste nitroimidiasooli 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
<i>Clostridium difficile</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampositiivne anaeroob	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Gramnegatiivne anaeroob	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

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 kinnitada tundlikkus metronidasoolile.

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-hüdroksüetüül)-2-hüdroksümetüül-5-nitroimidiasool) ja happeline metaboliit (2-metüül-5-nitroimidiasool-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 tumorigeenseid toimeid. Märkimisväärne on eelkõige hiirtel metronidasooli suukaudse manustamise järel ilmnenud kopsuümormite 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 (C₁₀-C₁₈),
Letsitiin.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/PE või polüvinüülkloriid (PVC)/PE fooliumist ribapakendid pappkarbis.
Pakendis on 2 vaginaalsuposiiti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstraße 56
33611 Bielefeld
Saksamaa
Tel.: +49 521 8808-05
Faks: +49 521 8808-334
E-post: aw-info@drwolffgroup.com

8. MÜÜGILOA NUMBER

789312

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.06.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.06.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2023