

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Арилин 500 mg филмирани таблетки
Метронидазол

Arilin 500 mg film-coated tablets
Metronidazole

ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9900154
Разрешение №	B6/MKMP-48328
Добрение №	31-10-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: метронидазол (Metronidazole)

1 филмирана таблетка съдържа 500 mg метронидазол (Metronidazole) като активно вещество.

Помощни вещества: лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка за перорално приложение.

Бели, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с разделителна линия.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Арилин 500 mg е показан при възрастни и деца на възраст над 6 години.

Инфекции с идентифицирани или предполагами анаеробни бактерии. Към тях спадат Bacteroides fragilis и други видове Bacteroides, Fusobacteria, Eubacteria, Clostridia, както и чувствителни към препарата анаеробни коки.

Към тях спадат:

- Инфекции в тазовата област и корема, напр. след операции на стомашно-чревния тракт перитонит, абсцеси;
- Инфекции на женските полови органи;
- Инфекции на дихателните пътища;
- Инфекции на ставите и костите;
- Инфекции на кожата и на меките тъкани;
- Инфекции на централната нервна система (вкл. мозъчен абсцес и менингит), причинени по специално от видовете Bacteroides;
- Сепсис;
- Ендокардит;

Метронидазол е ефективен и при лечение на бактериални вагинози /амино колпити/, причинени от Gardnerella vaginalis, както и при Trichomonas vaginalis и Lamblia intestinalis.

При използване на метронидазол трябва да се спазват националните и международните препоръки за правилна употреба на антимикробни агенти.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Деца на възраст от 6 до 12 години

При деца до 12-годишна възраст дозата за лечение на инфекции, причинени от анаеробни бактерии, е 20 mg до 30 mg/kg телесно тегло веднъж дневно.

В зависимост от тежестта дозата може да бъде увеличена на 40 mg/kg телесно тегло дневно.

Обикновено продължителността на лечението е 7 дни.

За профилактика срещу следоперативни инфекции, причинени от анаеробни бактерии, при деца на възраст от 6 до 11 години един до два часа преди операцията се прилага единична доза от 20 до 30 mg/kg телесно тегло.

В случай на бактериална вагиноза при младежи дозата е 400 mg два пъти дневно за 5 до 7 дни или 2000 mg метронидазол като единична доза.

В случай на урогенитална трихомониаза при младежи се прилага единична доза от 2000 mg метронидазол, по 200 mg три пъти дневно за 7 дни или по 400 mg два пъти дневно за 5 до 7 дни. Деца на възраст от 6 до 10 години приемат единична доза от 40 mg/kg телесно тегло или по 15 - 30 mg/kg телесно тегло дневно за 7 дни, разделени на две до три дози дневно. Не трябва да се надвишават 2000 mg/доза.

При ламблиаза (гиардиаза) за лечение на деца на възраст над 10 години се прилагат по 2000 mg веднъж дневно за 3 дни, по 400 mg три пъти дневно за 5 дни или по 500 mg два пъти дневно за 7 - 10 дни.

Деца на възраст от 7 до 10 години: 1000 mg веднъж дневно за 3 дни.

Деца на възраст от 6 до 7 години: 600 - 800 mg веднъж дневно за 3 дни.

Алтернативно при деца на възраст от 6 до 10 години се прилагат по 15 - 40 mg/kg телесно тегло на ден за 3 дни, разделени на две до три дози дневно.

В случай на амебиаза при деца на възраст над 10 години се прилагат по 400 - 800 mg три пъти дневно за 5 до 10 дни.

Деца на възраст от 7 до 10 години: 200 - 400 mg три пъти дневно за 5 до 10 дни

Деца на възраст 6 - 7 години: 100 - 200 mg четири пъти дневно за 5 до 10 дни

Алтернативно при деца на възраст от 6 до 10 години се прилагат по 35 - 50 mg/kg телесно тегло на ден за 5 до 10 дни, разделени на три дози дневно; не трябва да се надвишават 2400 mg дневно.

За деца на възраст под 6 години не са подходящи лекарствени форми като таблетки, които трябва да се поглъщат, без да се дъвчат.

Възрастни и деца над 12-годишна възраст

Дневната доза при възрастни и деца на възраст над 12 г. е от 0,25 до максимално 2 g; средната доза е 0,75 g до 1 g. Обикновено тя се разделя на 2 до 3 отделни дози.

При неусложнени инфекции и по-ниски дози (0,5 g дневно или по-малко) са достатъчни за няколко дни лечение (5 до 7 дни), докато при по-високи дози (1 до 2 g дневно) може да бъде достатъчен кратък курс на лечение (1 до 3 дни).

Също така бактериалната вагиноза и трихомониазата могат да бъдат лекувани с еднократна доза от 2g.

В случай на:

- ендометрит и аднексит,
- възпаление на ушите, носа и гърлото, и оро-максило-фациалните области,
- перитонит и абдоминален абсцес,



трябва да бъде приложено системно лечение (перорално или интравенозно). Началната доза трябва да бъде 1,5 до 2 g с дневна поддържаща доза от 1 g за 5 до 7 дни. Само в изключителни случаи дозата трябва да бъде увеличена на 1,5 g дневно.

Профилактиката трябва да остане в границите на еднократна доза от 0,5 g до максимално 2 g.

Бъбречна недостатъчност и диализа

С ограничаването на бъбречната функция метронидазол се изхвърля фекално във все по-голяма степен (по жлъчен път заедно с изпражненията).

При отказ на бъбреците (анурия) дозировката следва да се снижи до 400-500 mg метронидазол на 12-часов интервал. Тъй като метаболитите на метронидазол се отстраняват бързо чрез хемодиализатата, при хемодиализираните пациенти не се налага намаляване на дозата (вижте точка 4.4).

Нарушения на чернодробната функция

При пациенти с нарушения на чернодробната функция метронидазол следва да се прилага внимателно (вижте точка 4.4).

Начин на приложение:

За перорално приложение.

Филмираните таблетки се поглъщат цели (без съдъвкване) с достатъчно течност по време на или след хранене.

Продължителност на приложение:

Продължителността на приложение зависи от лекуваната нозологична единица.

Предупреждение:

Лечението с Арилин 500 mg или с каквото и да е друго лекарство, съдържащо нитроимидазол, обикновено не трябва да продължава повече от 10 дни. Вж. също точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”.

4.3 Противопоказания

Арилин 500 mg не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към метронидазол, други 5-нитроимидазоли, лактоза монохидрат или към някое от помощните вещества на Арилин 500 mg. Изключение се допуска единствено при наличие на животозастрашаваща инфекция, рефрактерна на други лекарства.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с тежки чернодробни увреждания, нарушения на хемопоезата или разстройства на централната/периферната нервна система е необходим внимателен анализ на съотношението полза/риск преди назначаване на терапия с Арилин 500 mg.

Съобщени са случаи на тежка хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност, включително случаи с летален изход, с много бързо начало след започване на лечение с продукти, съдържащи метронидазол за системно приложение, при пациенти със синдром на Соскаупе. Поради това при тази популация метронидазол трябва да се използва след внимателна оценка на съотношението полза/риск и само ако липсва алтернативно лечение. Изследвания на чернодробните функционални показатели трябва да се правят непосредствено преди началото на лечението, през цялото време на лечението и след края на лечението, докато чернодробните функционални показатели достигнат нормалните си стойности или докато се достигнат изходните стойности. Ако чернодробните функционални показатели се повишат значително по време на лечението, приемът на лекарството трябва да се преустанови.



Пациентите със синдром на Соскаупе трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно на своя лекар всички симптоми на потенциално увреждане на черния дроб и да спрат приема на метронидазол.

Както при други лекарства, съдържащи нитроимидазол, лечението с Арилин 500 mg по правило не трябва да продължава повече от 10 дни освен в отделни случаи, където има конкретни показания. Пациентите трябва да бъдат подходящо наблюдавани (клинично наблюдение и лабораторни изследвания). Курсът на лечение трябва да се повтаря само в отделни случаи по индивидуална преценка.

При трихомониаза е показано едновременното перорално лечение на сексуалния партньор.

Лекарствени форми като филмирани таблетки, капсули и обвити таблетки, които трябва да се поглъщат без съдъвкване, са неподходящи за деца на възраст под 6 г. Трябва да бъдат съблюдавани специалните препоръки за дозировката при деца (вж. точка 4.2).

Пациенти с редките наследствени състояния на галактозна непоносимост, лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат Арилин 500 mg.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приемане на дисулфирам може да причини психози и състояния на обърканост.

При пациенти, лекуващи се с антикоагуланти от типа на варфарин, трябва да се направи преценка на дозировката, понеже подтискането на кръвосъсирването се усилява от метронидазол.

При прилагане на литий се изисква внимание, понеже се наблюдава покачване на неговата серумна концентрация.

Действието на метронидазол отслабва при едновременното прилагане на барбитурати или фенитоин.

При приложение на силимарин/силибинин настъпва намаляване на действието на метронидазол.

Циметидинът може в единични случаи да затрудни елиминирането на метронидазол и по този начин да обуслови високи серумни концентрации на последния.

Диосмин също може да доведе до увеличение на серумната концентрация на метронидазол.

Метронидазол може да доведе до редукция на стойностите при някои аналитични методи, използващи се за определяне на ГОТ (АСАТ) в серума.

При пациенти, лекувани с циклоsporин, съществува риск от повишаване на серумното ниво на циклоспорина. Серумните нива на циклоспорина и креатинина трябва да се проследяват стриктно, когато се налага едновременното им приложение.

Метронидзол понижава клирънса на 5-флуороурацил, така че може да се стигне до засилена токсичност от 5-флуороурацил.

Плазмените нива на бисулфан могат да се повишат под действието на метронидазол, което би могло да доведе до тежка бисулфанова токсичност. Да се избягва консумацията на алкохол, защото могат да се появят признаци на непоносимост, като например зачервяване на кожата в областта на главата и шията, както и гадене, повръщане, главоболие и световъртеж (ефект, подобен на действието на дисулфирам).



Едновременното приемане на такролимус и метронидазол води до повишаване на нивата на такролимус в кръвта. Поради това нивото на такролимус в кръвта и бъбречната функция често трябва да се контролират, особено в началото и в края на лечението с метронидазол при пациенти, които са стабилизирани с медикамента такролимус.

Във връзка с едновременното приемане на метронидазол и амиодарон се наблюдават удължаване на QT интервала и полиморфни камерни тахикардии (Torsades de Pointes). Препоръчва се редовно проследяване на ЕКГ. Амбулаторните пациенти трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят лекарска помощ, веднага след като забележат признаци на Torsades de Pointes като световъртеж, сърцебиене или синкоп.

Веществата, които променят стомашно-чревната флора (напр. антибиотици), могат да намалят биологичната наличност на продуктите на микофеноловата киселина. При едновременното лечение с противогрибкови средства се препоръчват стриктно клинично наблюдение и контролни лабораторни изследвания във връзка с понижението на имunosupресорния ефект от микофеноловата киселина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за безопасността на употребата на метронидазол по време на бременност. По конкретно, съобщенията, засягащи периода на ранната бременност са противоречиви. В някои проучвания се установяват доказателства за увеличена честота на малформациите. Проучвания при животни не разкриват каквито и да било тератогенни свойства на метронидазол (вж. 5.3). Затова Арилин 500 mg не трябва да се използва по време на бременност, особено през нейния първи триместър, освен ако не са налице конкретни показания и други възможни лечения не са дали резултат.

Метронидазол преминава в човешката кърма и след перорално приложение може да достигне в нея нива равни на плазмените. Затова при кърмачки трябва да се преустанови или кърменето или прилагането на продукта. Ако през кърмаческия период се приложи лечение с еднократна доза, кърменето трябва да се преустанови за 24 часа и кърмата, продуцирана за този период от време трябва да се изтегли с помпа и да се изхвърли.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Арилин 500 mg може да промени способността за ответна реакция до такава степен, че способността за шофиране на превозни средства и работа с машини да бъде нарушена. Това важи особено за началото на лечението и при взаимодействие с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За определяне на честотата на нежеланите реакции се използват следните категории:

Много чести ($\geq 1 / 10$)

Чести ($\geq 1 / 100$ до $< 1 / 10$)

Нечести ($\geq 1 / 1000$ до $< 1 / 100$)

Редки ($\geq 1 / 10\,000$ до $< 1 / 1\,000$)

Много редки ($< 1 / 10\,000$)

Неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При системно приложение (орално, ректално, интравенозно) са възможни следните нежелани лекарствени реакции:

Системо-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Нечести	Суперинфекции с Candida в гениталната област



Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Левкопения, гранулоцитоза. При продължително приложение трябва редовно да се проследява кръвната картина
	Много редки	Агранулоцитоза, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Нечести	Анафилактични реакции
	Много редки	Анафилактичен шок. В случай на появяване на тежки, остри реакции на свръхчувствителност (напр. анафилактичен шок) лечението с Арилин рапид трябва да бъде преустановено незабавно и трябва да бъдат предприети обичайните подходящи спешни мерки (напр. Приложение на антихистаминови средства, кортикостероиди, симпатикомиметици и ако се наложи - вентилация).
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Безапетитие
Психични нарушения	Нечести	Психотични разстройства, включително халюцинации и състояния на обърканост, раздразнителност, депресия
Нарушения на нервната система	Нечести	главоболие, световъртеж, сънливост, безсъние, атаксия Периферни невропатии (изтръпване, усещане за боцкане или мравучкане в крайниците) и конвулсии;
	С неизвестна честота	Енцефалопатия, церебрален синдром (напр. с нарушение на говора, разстройство в походката, нистагъм и тремор)
Нарушения на очите	Нечести	Зрителни смущения
Стомашно-чревни нарушения	Чести	метален вкус, регургитация с горчив вкус, обложен език, глосит, стоматит, тежест в стомаха, повдигане, повръщане, диария
	Много редки	Възможно е в хода на лечението с Арилин рапид да се развие псевдомембранозен ентероколит. В такива случаи в зависимост от показанията, трябва да се обсъди прекратяване на лечението като трябва да се предприеме подходящо лечение на състоянието, където е необходимо (напр. приложение на определени антибиотици/химиотерапевтични агенти с доказана клинична ефикасност). Лекарства, подтискащи перисталтиката са противопоказани. Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Нарушена чернодробна функция (напр.увеличение на серумните трансаминази и на билирубина)
	С неизвестна честота	Хепатит, понякога с жълтеница, чернодробна недостатъчност (с нужда от трансплантация на черен дроб) при пациенти, лекувани едновременно с други антибиотици
Нарушения на кожата	Нечести	кожни реакции като сърбеж и копривна треска



и подкожната тъкан	С неизвестна честота	Тежки кожни реакции (напр. синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, мултиформена еритема)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Астения (безсилие, обща слабост)
	Много редки	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	По-тъмно оцветяване на урината без клинично значение (причинено от метаболит на метронидазол).
	Нечести	Дизурия, цистит, инконтиненция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Лекарствена треска

Видът и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца са същите, както и при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V***.

*[*Подробностите за националната система за докладване, изброени в допълнение V, ще бъдат показани в отпечатаната информация за продукта]*

4.9 Предозиране

Наблюдавани са гадене, хиперрефлексия, атаксия, тахикардия, диспнея и дезориентация след еднократни дози от до 15 g метронидазол, приети при суициден опит. Не са описани смъртни случаи.

Специфичен антидот не е известен. Чрез симптоматично лечение може да се очаква пълно отзвучаване на симптомите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Метронидазол е антибиотик, принадлежащ към групата на нитроимидазолите.

ATC код P01AB01

Механизъм на действие

Самият метронидазол няма антимикробен ефект. Той съставлява стабилното и способно да прониква начално съединение, от което при анаеробни условия се образуват нитрозо-радикали, които атакуват ДНК чрез микробната пируват-фередоксин-оксидоредуктаза, с оксидиране на фередоксина и флаводоксина. Нитрозо-радикалите образуват адукти с чифтовете от бази на ДНК, което води до разкъсване на ДНК спиралата с последващ клетъчен лизис.

Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика



Ефективността зависи основно от съотношението между максималната серумна концентрация (C_{max}) и минималната инхибираща концентрация (MIC) на патогена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение метронидазол се резорбира бързо и почти изцяло, като максимални серумни нива се достигат след 1 - 2 часа. При ректално приложение около 80% от веществото показва системна наличност, като серумен максимум се достига след близо 4 часа. След вагинално приложение само около 20% може да се открие в серума, като максимум се достига дори по-късно – след 8 до 24 часа.

Биотрансформация

Времето на серумния полуживот е в общи линии 8 (6 до 10) часа. В човешкия организъм се образуват различни метаболити. Главни метаболити са хидроксиметаболитът (1-(2-хидроксиетил)-2-хидроксиметил-5-нитроимидазол) и "киселия" метаболит (2-метил-5-нитроимидазол-1-ил-оцетна киселина).

Времето на полуживот може да се забави при болни със силно засегната чернодробна функция до 30 часа. Свързването с протеините възлиза на под 20%. Обемът на разпределение е около 36 l.

Елиминиране

Около 80% от веществото се отделя през бъбреците, като на неметаболизираната част се падат по-малко от 10%. Малки количества (около 6%) се отделят също през черния дроб. Бъбречната недостатъчност удължава незначително отделянето. При тежка чернодробна недостатъчност е вероятно забавено елиминиране. Съществува пълна кръстосана резистентност между метронидазол и другите нитроимидазолови производни (тинидазол, орнидазол, ниморазол).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Плъхове са развили дистрофия на тестисите и атрофия на простатата след многократно приложение на високи дози метронидазол за период от 26-80 седмици. Токсичните ефекти при кучета след многократно приложение са се проявили под формата на атаксия и тремор. Маймуни показват зависима от дозата засилена дегенерация на чернодробните клетки след приложение за период от една година.

Метронидазол има мутагенен ефект върху бактерии след нитроредукция. Валидни от методологична гледна точка проучвания не показват данни за мутагенен ефект върху клетки на базайници *in vitro* и *in vivo*. Изпитвания с лимфоцити от пациенти, лекувани с метронидазол, не показват значими данни за увреждащи ДНК ефекти.

Има данни за канцерогенни ефекти на метронидазол при плъхове и мишки. По конкретно заслужава внимание увеличената честота на белодробните тумори при мишки след перорално приложение. Изглежда, че с генотоксичен механизъм на действие липсва връзка, тъй като след приложение на високи дози метронидазол на трансгенни мишки не се наблюдава увеличаване на честотата на мутациите в различни органи, включително белите дробове. Проучвания при животни не установяват каквито и да било тератогенни ефекти или други ембриотоксични ефекти при плъхове и зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Картофено нишесте,
лактоза монохидрат,
царевично нишесте,
магнезиев стеарат (растителен произход),
макрогол 6000,



основен бутилметакрилатен съполимер,
повидон,
високо дисперсен силициев диоксид,
прежелатинизирано нишесте (от царевица),
стеаринова киселина,
талк,
титанов диоксид.

6.2 Несъвместимости

Няма известни досега.

6.3 Срок на годност

5 години.

Този лекарствен продукт не може да се използва след срока на годност, отбелязан върху блистерната или външната опаковка.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки от алуминиево и твърдо PVC фолио във външна картонена опаковка.

Опаковки по 10 и 20 филмирани таблетки за перорална употреба.
Опаковки по 20 филмирани таблетки не се маркетират в България.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dr. August Wolff GmbH&Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, Германия
Тел.: +49(0)5218808-05
Факс: +49(0)5218808-334
Ел. поща: aw-info@drwolffgroup.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 9900154

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17.05.1999
Дата на последно подновяване: 18.08.2011



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2019

