

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Арилин Комбипак

250 mg филмирани таблетки + 100 mg песари

Arilin® Kombipack

250 mg film-coated tablets + 100 mg pessaries

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 9900153

Разрешение № 86/МК/МР-48327

Одобрение № 31-10-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 250 mg Метронидазол.

1 песар съдържа 100 mg Метронидазол.

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат (филмирани таблетки).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки за перорално приложение и песари за вагинално приложение.

Бели, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки без разделителна линия и белезникаво-жълтеникави песари.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Арилин Комбипак се използва при:

- трихомониаза
- бактериална вагиноза (Gardnerella вагинит, неспецифичен вагинит)

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

Филмирани таблетки:

Дневната доза при възрастни 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 трихомониаза 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).

Трихомониазата може да бъде лекувана с еднократна доза от 2 g.

Песари:



1 песар (еквивалентен на 100 mg метронидазол) се поставя всяка вечер, в продължение на 6 дни във влагалището.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Арилин Комбипак при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Няма съответно приложение на Арилин Комбипак при деца на възраст под 18 години.

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

Филмирани таблетки за перорално приложение.

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

Песари за вагинално приложение.

Най-добре вагиналните песари се поставят в легнало положение, с леко разтворени крака. Те се поставят дълбоко във вагината.

За да се улесни още повече тяхното прилагане, песарите биха могли да се потопят за кратко в топла вода, непосредствено преди употреба.

Не е препоръчително вагиналните песари да се прилагат по време на менструален цикъл.

Продължителност на приложение

Продължителността на приложение на филмираните таблетки зависи от лекуваната нозологична единица.

Лечението с вагинални песари по правило продължава 6 дни.

Предупреждение:

Лечението с Арилин Комбипак 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 Комбипак не трябва да се прилага

- при пациенти със свръхчувствителност към метронидазол, други 5-нитроимидазоли, монохидратна лактоза или към някое от помощните вещества на Арилин Комбипак. Изключение се допуска единствено при наличие на животозастрашаваща инфекция, рефрактерна на други лекарства.
- в първия триместър на бременността и по време на кърмене (виж т.4.6: „Бременност и кърмене”).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При деца преди вагинална терапия с песари Арилин Комбипак трябва да се направи внимателен анализ на съотношението полза/риск, тъй като все още няма достатъчен опит с тази възрастова група.

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 Комбипак.

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 Комбипак 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 едновременно перорално лечение на сексуалния партньор.

По време на лечението трябва да се избягват сексуални контакти.

Лекарствени форми като филмирани таблетки, капсули и обвити таблетки, които трябва да се поглъщат без сдъвкване, 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 Комбипак.

Забележка

При едновременната употреба на вагинални свещички Арилин и продукти от латекс (като презервативи, диафрагми) може да се стигне до намаляване на ефективността и следователно до нарушаване на безопасността на тези продукти за срока на използване на Арилин Комбипак.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При вагинална употреба на метронидазол само 20% от дозата има системно действие.

При системно приложение (орално, ректално, интравенозно) са възможни следните взаимодействия:



Употребата на алкохол води до следните нежелани реакции: като зачервяване на кожата в областта на главата и врата, гадене, повръщане, главоболие и световъртеж (подобно на действието на дисулфирам).

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

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

При прилагането на литий се налага предпазливост, понеже се наблюдава покачване на концентрацията на лития в кръвния серум.

Действието на Метронидазол намалява при едновременното му прилагане с барбитурати или фенитоин.

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

Циметидин може в единични случаи да затрудни елиминирането на Метронидазол и по този начин да обуслови високи концентрации на последния в кръвния серум.

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 циклоспорин, 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.

Метронидазол 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.

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 противоифекционни средства се препоръчват стриктно клинично наблюдение и контролни лабораторни изследвания във връзка с понижението на имunosупресорния ефект от микофеноловата киселина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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 Комбипак 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.

Кърмене

Метронидазол преминава в майчината 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 Комбипак песари и филмирани таблетки повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. 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 вагинална употреба на метронидазол само 20% от дозата има системно действие.

Нежелани лекарствени реакции в тези случаи са много редки.

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 Комбипак 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 объркваност, 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 Комбипак 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 и подкожната тъкан	Нечести	кожни реакции като сърбеж и копривна треска
	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	Възможно е да има по-тъмно оцветяване на урината (причинено от метаболит на метронидазола). Тази промяна е без клинично значение.
	Нечести	Дизурия, цистит, инконтиненция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Лекарствена треска

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 приложението V*.



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

4.9 Предозиране

При приемане на еднократни дози до 15 g метронидазол са наблюдавани оплаквания като: повдигане, повръщане, хиперрефлексия, атаксия, тахикардия, задух и дезориентиране.

Не са описани смъртни случаи.

Специфичен антидот не е известен. Чрез симптоматично лечение се постига пълно обратно развитие на оплакванията в няколко дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Метронидазол е антибиотик, принадлежащ към групата на нитроимидазолите.

АТС код P01AB01 (Филмирани таблетки); G01AF01 (песари)

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.

Фармакодинамични ефекти

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 отделят 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.

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 бозайници *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

Филмирани таблетки:

основен бутилметакрилатен съполимер (Ph. Eur.) (MW: приблизително 150 000),
картофено нишесте,
лактоза монохидрат,
царевично нишесте,
магнезиев стеарат (Ph. Eur.) [растителен произход] (E572),
макрогол 6000,
повидон (K90) (E1201),
високо дисперсен силициев диоксид (E551),
прежелатинизирано нишесте (от царевича),
стеаринова киселина (Ph. Eur.) (E570),
талк (E553b),
титанов диоксид (E171).

Песари:

Макрогол 1000,
Макрогол 1500

6.2 Несъвместимости

Няма известни досега.

6.3 Срок на годност

Филмирани таблетки: 5 години

Песари: 30 месеца

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

Филмирани таблетки: Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



Песари: Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/алуминиево фолио и PVC/PVDC/PE фолио за песарите, опаковани във външна картонена опаковка.

Опаковка с 12 филмирани таблетки за перорално приложение и 6 песари за вагинално приложение.

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 5218808-05
Факс: +49 5218808-334
Ел. поща: aw-info@drwolffgroup.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-14483 / 18.08.2011

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

Дата на първо разрешаване: 17 май 1999 г.
Дата на последно подновяване: 18 август 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2019

