

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Арилин рапид 1000 mg песари

Arilin Rapid 1000 mg pessaries

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: Метронидазол (Metronidazole).

1 песар съдържа 1000 mg метронидазол като активно вещество.

Помощно вещество: (3-sn-фосфатидил)холин (от соеви зърна)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Песар за вагинално приложение.

Бяло-жълтеникави песари.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Песарите Арилин рапид се използват при:

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

При прилагане на метронидазол трябва да се спазват официалните препоръки за подходящо използване на противомикробни средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

При първична инфекция обикновено е достатъчно прилагането на единична доза от 1 песар Арилин рапид (еквивалентна на 1000 mg метронидазол).

При тежки случаи и при рецидивиращи инфекции за предпочитане е “двудневната терапия” с по 1 песар Арилин рапид на ден.

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 хемодиализата, при хемодиализираните пациенти не се налага намаляване на дозата (вижте точка 4.4).

Нарушения на чернодробната функция

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000474
Разрешение №	BG(MH)- / 61757
Срок на действие	28-02-2023



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

Начин на приложение:

Песарите Арилин рапид представляват песари за вагинално приложение.

Най-добре е песарите Арилин рапид да се поставят вечер в легнало по гръб положение с леко повдигнати крака. Поставят се дълбоко във влагалището.

Лечението не трябва да се прилага по време на менструация.

Продължителност на приложението:

Продължителността на лечението е обикновено 1 - 2 дни.

Предупреждение:

Лечението с песари Арилин рапид или други лекарствени продукти, съдържащи нитроимидазоли, не трябва да надвишава 10 дни. В това отношение вижте също точка 4.4.

4.3 Противопоказания

Песари Арилин рапид не могат да се използват

- в случаи на свръхчувствителност към метронидазол, други 5-нитроимидазоли, соя, фъстъци или към някое друго от помощните вещества на песарите Арилин рапид. Единственото изключение е наличието на животозастрашаваща инфекция, която е рефрактерна към други медикаменти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с тежки чернодробни увреждания, с нарушения на хематопоезата или с нарушения на централната/периферната нервна система е необходима внимателна оценка на съотношението полза/риск преди лечението с песари Арилин рапид.

Хепатотоксичност при пациенти със синдром на Кокейн

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. Метронидазол не трябва да се прилага при тази популация, освен ако се счете, че предимствата преобладават над рисковете 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 (вж. точка 4.8).

Лечението с песари Арилин рапид или други лекарствени продукти, съдържащи нитроимидазоли, не трябва да надвишава 10 дни. Това време може да бъде удължено само в отделни случаи, при които индикациите за лечението са особено сериозни, като в такъв случай се налага подходящо проследяване на пациента (клинично проследяване и лабораторни изследвания). Лечението трябва да се повтаря само в ясно определени случаи.

При трихомониаза е показано провеждане на едновременно перорално лечение на сексуалния партньор.

Пациентите трябва да се въздържат от полов акт по време на лечението.



Забележка

Използването на Арилин рапид песари едновременно с продукти от латекс (например презервативи, диафрагми) може да намали функционалността на тези продукти, като по този начин ги направи по-малко надеждни.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При вагинално приложение на метронидазол приблизително 20% от дозата има системна наличност.

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

Трябва да се избягва консумацията на алкохол, защото могат да настъпят явления на непоносимост, като, например, зачервяване на кожата в областта на главата и шията, както и гадене, повръщане, главоболие и замаяност (дисулфирам-подобна реакция).

Прилагането на дисулфирам може да причини психози и състояния на обърканост.

При пациенти, лекуващи се с антикоагуланти от варфаринов тип, трябва да се направи преценка на дозата, понеже метронидазолът потиска потискането на кръвосъсирването.

При прилагането на литий се налага предпазливост, понеже се наблюдава покачване на серумната концентрация на лития.

Ефектът на метронидазол намалява при прилагане на барбитурати и фенитоин.

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

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

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

При някои от методите за определяне на GOT (AST) в серума метронидазолът може да доведе до понижени стойности.

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.

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.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма адекватни доказателства за безопасността на метронидазол по време на бременност. Има противоречащи си съобщения, особено по отношение на ранните периоди на бременността. Няколко изследвания са показали данни за повишена честота на малформациите. Метронидазол не е показал тератогенни свойства при експериментални проучвания при животни (вж. 5.3). Поради това песарите Арилин рапид трябва да се използват по време на бременност и особено през първия триместър само ако има спешни показания и ако останалите терапевтични опции са били без ефект.

Метронидазол преминава в кърмата, като след перорален прием концентрациите в нея могат да достигнат до 100% от плазмените нива. По тази причина по време на лактация кърменето трябва да се прекъсне или да се спре приемът на медикамента. В случай на лечение с единична доза по време на периода на лактация, кърменето трябва да се прекъсне и отделеното в този период мляко трябва да се изцеди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Песарите Арилин рапид биха могли да променят реактивността до такава степен, че да се наруши способността за шофиране на превозни средства или за работа с машини. Това се отнася особено до началото на лечението и при взаимодействие с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За оценка на нежеланите реакции се използва следното групиране по честота:

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 $< 1/1000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

При вагинално приложение на метронидазол приблизително 20% от дозата има системна наличност. Нежеланите реакции са редки при използване на този път на приложение.

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 <i>Candida</i> 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
	Нечести	кожни реакции като сърбеж и копривна треска



Нарушения на кожата 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 метабонит на метронидазол).
	Нечести	Дизурия, цистит, инконтиненция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Лекарствена треска

Докладвани са случаи на тежка необратима хепатотоксичност/остра чернодробна недостатъчност, включително случаи с летален изход, с много бързо начало след започване на систематично лечение с Метронидазол при пациенти със синдром на Кокейн (вж. точка 4.4).

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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При опити за самоубийство са приемани еднократни перорални дози до 15 g метронидазол, при което са наблюдавани гадене, повръщане, хиперрефлексия, атаксия, тахикардия, задух и дезориентиране. Не са описани смъртни случаи.

Не съществува специфичен антидот. Чрез симптоматично лечение може да се очаква пълно обратно развитие на симптомите след няколко дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Метронидазол е антибиотик от нитроимидазоловата група, АТС код: G01AF01

Механизъм на действие:

Сам по себе си метронидазол няма антимикробен ефект. Той представлява стабилното проникващо начално вещество, от което при анаеробни условия микробната пируват-



фередоксин-оксидоредуктаза чрез оксидация на фередоксин и флаводоксин формира нитрозо-радикалите, които атакуват ДНК. Нитрозо-радикалите образуват комплекси с базовите двойки в ДНК, което води до увреждане на ДНК веригата и последващо лизиране на клетките.

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 дава максимални серумни нива след 1-2 часа. След ректално приложение около 80% от веществото е налично системно, като максималната серумна концентрация се достига след около 4 часа. След вагинално приложение само около 20% от дозата се установява в серума, като максималната серумна концентрация се достига след около 8 до 24 часа.

Биотрансформация

Серумният полуживот е около 8 часа (6 до 10 часа). В човешкия организъм се образуват различни метаболити. Основните метаболити са хидроксиметаболитът (1-(2-хидроксиетил)-2-хидроксиметил-5-нитроимидазол) и "киселият" 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 фракция се падат по-малко от 10%. Малки количества (около 6%) се отделят и през черния дроб. Бъбречната недостатъчност удължава само незначително елиминацията. При тежка чернодробна недостатъчност има вероятност за забавено елиминиране. Съществува пълна кръстосана резистентност между метронидазол и другите нитроимидазолови производни (тинидазол, орнидазол, ниморазол).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При многократно приложение на метронидазол на плъхове за срок от 26 до 80 седмици са настъпили дистрофия на тестисите и атрофия на простатата само при високи дозировки. При кучета токсичните ефекти след многократно приложение са се проявили с атаксия и тремор. Проучванията при маймуни показват дозозависима хепатоцелуларна дегенерация след прилагане в продължение на една година.

Метронидазол показва мутагенен ефект при бактерии след нитроредукция. Методологично валидирани проучвания не показват данни за мутагенен ефект върху клетки от бозайници *in vitro* или *in vivo*. Проучванията върху лимфоцити на лекувани с метронидазол пациенти не дават релевантни данни за увреждащи ефекти върху ДНК.

Има данни за канцерогенни ефекти на метронидазол при плъхове и мишки. Особено внимание заслужава повишената честота на белодробни тумори след перорално приложение при мишки. Няма данни за връзка с някакъв генотоксичен механизъм, понеже не е установено повишаване на честотата на мутациите в редица органи, включително белите дробове, след прилагане на метронидазол във високи дози при трансгенни мишки. Проучванията върху животни не установяват тератогенни или други ембриотоксични ефекти при плъхове и зайци.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол триалканоат (C₁₀-C₁₈),
(3-sn-фосфатидил)холин (от соеви зърна)

6.2 Несъвместимости

Няма известни към днешна дата.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 5 години.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху лентата и върху картонената опаковка.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ленти в картонена кутия.

Опаковка от 2 песари за вагинално приложение.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56, 33611 Bielefeld, Германия

тел.: +49 521 8808-05

факс: +49 521 8808-334

e-mail: aw-info@drwolffgroup.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-14856 / 15.09.2011

Рег. № 20000474/07.08.2000

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

Дата на първо разрешаване: 07.08.2000

Дата на последно подновяване: 15.09.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2023

