

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arilin rapid, 1000 mg, globulki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 globulka zawiera 1000 mg metronidazolu (*Metronidazolium*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Globulki.

Globulki dopochwowe barwy beżowej, torpedowatego kształtu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rzęsistkowica lub nieswoiste bakteryjne zapalenie pochwy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W pierwotnych zakażeniach wystarcza podanie jednej globulki Arilin rapid (czyli 1000 mg metronidazolu).

W ciężkich i nawracających zakażeniach zaleca się kurację dwudniową (po 1 globulce przez dwa dni).

Sposób podawania

Globulki Arilin rapid zakłada się głęboko do pochwy, najlepiej wieczorem, leżąc na plecach z lekko podkurczonymi nogami.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na metronidazol, inne pochodne 5-nitroimidazolu, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, zaburzeniami hemopoezy, z chorobami ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego przed zastosowaniem leku należy szczególnie rozważyć ryzyko w stosunku do ewentualnych korzyści.

Hepatotoksyczność u pacjentów z zespołem Cockayne'a

Po rozpoczęciu leczenia metronidazolem w postaci do podawania ogólnoustrojowego u pacjentów z zespołem Cockayne'a, odnotowano przypadki ciężkiej hepatotoksyczności lub ostrej niewydolności

wątroby, w tym o bardzo szybkim przebiegu, zakończone zgonem. W tej populacji nie należy stosować metronidazolu, chyba że uzna się, że korzyści przewyższają ryzyko i nie jest dostępne alternatywne leczenie. Przed rozpoczęciem terapii, a także w trakcie jej trwania oraz po jej zakończeniu należy wykonać testy wątrobowe, aby upewnić się, że czynność wątroby mieści się w granicach normy lub że został osiągnięty poziom wartości początkowych. Jeśli parametry czynności wątroby będą znacznie podwyższone, należy zaprzestać stosowania leku.

Pacjentom z zespołem Cockayne'a należy doradzić, aby natychmiast przegrali przyjmowanie metronidazolu oraz zgłosili swojemu lekarzowi wszelkie objawy, mogące świadczyć o uszkodzeniu wątroby (patrz punkt 4.8).

Podczas ogólnoustrojowego podawania metronidazolu notowano występowanie ciężkich, ostrych reakcji nadwrażliwości (np. wstrząsu anafilaktycznego). Należy wówczas natychmiast i zastosować odpowiednie środki ratunkowe (np. leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, leki sympatykomimetyczne i – w razie konieczności – wspomagany oddech). Pacjentka powinna przerwać stosowanie globulek Arilin rapid. Patrz też punkt 4.8.

Podczas ogólnoustrojowego podawania metronidazolu notowano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Należy wówczas rozważyć zakończenie stosowania globulek Arilin rapid i rozpoczęcie innej odpowiedniej terapii (np. specyficznymi antybiotykami lub chemioterapeutykami o dowiedzionej skuteczności klinicznej). Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę. Patrz też punkt 4.8.

Metronidazolu i innych nitroimidazoli nie należy stosować dłużej niż przez 10 dni. Ten limit może zostać przekroczony jedynie w wyjątkowych sytuacjach. Leczenie może być powtarzane bardzo rzadko. Ograniczenie okresu leczenia podyktowane jest tym, że nie można wykluczyć uszkodzenia ludzkich pierwotnych komórek płciowych, jak również tym, że w badaniach na zwierzętach obserwowano rozwój różnych zmian nowotworowych.

Stosowanie produktu Arilin rapid jednocześnie z produktami zawierającymi lateks (np. prezerwatywy, kapturki dopochwowe) może spowodować ich uszkodzenie i zmniejszyć skuteczność..

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Po ogólnoustrojowym podaniu metronidazolu (doustnie, doodbytniczo, dożylnie) mogą wystąpić opisane poniżej interakcje.

Spożywanie alkoholu w trakcie przyjmowania metronidazolu może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak rumień na skórze i szyi, nudności, wymioty, bóle głowy i zawroty głowy (działanie podobne do disulfiramu).

Po dopochwowym podaniu metronidazolu obserwowano objawy nietolerancji alkoholu. Należy więc uprzedzić pacjentkę, aby nie piła alkoholu podczas i w ciągu 48 godzin po zakończeniu stosowania produktu Arilin rapid.

U pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny (np. warfaryna, acenokumarol) należy szczególnie uważnie kontrolować parametry krzepnięcia, ponieważ metronidazol zwiększa krzepliwość krwi i może być niezbędne podwyższenie dawki leków przeciwzakrzepowych.

U pacjentów leczonych jednocześnie litem i metronidazolem obserwowano zwiększenie stężenia litu w surowicy.

Po podaniu barbituranów i fenytoiny następuje zmniejszenie skuteczności metronidazolu.

Po podaniu sylimaryny/sylibiny występuje zmniejszenie skuteczności metronidazolu.

Cymetydyna może w pojedynczych przypadkach wpływać na proces eliminacji metronidazolu z organizmu i w ten sposób powodować zwiększenie stężenia metronidazolu w surowicy.

Diosmina może również spowodować zwiększenie stężenia metronidazolu w surowicy.

Metronidazol może powodować zmniejszenie wyników oznaczeń aktywności AspAT w surowicy, wykonywanych niektórymi metodami.

U pacjentów leczonych cyklosporyną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia cyklosporyny w surowicy. Stężenie cyklosporyny i kreatyniny w surowicy należy ściśle monitorować, jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania.

Metronidazol zmniejsza klirens 5-fluorouracylu, co może prowadzić do nasilonego działania toksycznego 5-fluorouracylu.

Stężenie busulfanu w osoczu może wzrosnąć pod wpływem metronidazolu, co może prowadzić do poważnego działania toksycznego busulfanu.

Jednoczesne podawanie takrolimusu i metronidazolu prowadzi do zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Z tego względu należy często kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i czynność nerek, zwłaszcza na początku i pod koniec leczenia metronidazolem u pacjentów z ustalonym schematem leczenia takrolimusem.

W powiązaniu z jednoczesnym podawaniem metronidazolu i amiodaronu zaobserwowano wydłużenie odstępu QT i torsade de pointes. Zaleca się regularne kontrole EKG. Należy poinformować pacjentów leczonych ambulatoryjnie, że powinni niezwłocznie zgłosić się do lekarza, jeśli zaobserwują objawy torsade de pointes, takie jak zawroty głowy, kołatanie serca lub omdlenia.

Substancje, które modyfikują florę żołądkowo-jelitową (np. antybiotyki), mogą zmniejszać biodostępność produktów kwasu mykofenolowego po podaniu doustnym. Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne oraz kontrole laboratoryjne w kierunku immunosupresyjnego działania kwasu mykofenolowego podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży (jeśli kobieta mogła zajść w ciążę, należy wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem stosowania leku).

W drugim i trzecim trymestrze ciąży Arilin rapid może być zastosowany jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza jest to konieczne, a inne metody leczenia są nieskuteczne lub przeciwwskazane.

Metronidazol, w związku z bardzo dobrą dystrybucją do tkanek, przenika przez barierę łożyska. Również stężenie w mleku matki jest wysokie (ponad 50% stężenia we krwi matki).

Bezpieczeństwo stosowania metronidazolu w ciąży nie jest dostatecznie przebadane. Głównie w pierwszej fazie ciąży istnieją przeciwwskazania. Niektóre badania dowodzą zwiększonej liczby malformacji. Do dziś nie jest w pełni wyjaśnione późne działanie, w tym karcinogenność.

Podczas nieograniczonego stosowania nitroimidazoli przez matkę istnieje ryzyko wystąpienia u płodu i u noworodka nowotworów i uszkodzeń materiału genetycznego. Nie ma udowodnionych przypadków uszkodzeń zarodka czy płodu.

Karmienie piersią

W okresie karmienia piersią leku nie należy stosować. Jeśli jego zastosowanie jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

Jeśli podano jednorazową dawkę leku, karmienie piersią należy przerwać na 24 godziny i w tym czasie odciągać pokarm.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Arilin rapid może wpływać na szybkość reakcji, a przez to na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Największy wpływ może wystąpić na początku leczenia i wtedy, gdy pacjent jednocześnie spożywa alkohol.

4.8 Działania niepożądane

Określając częstość występowania działań niepożądanych zastosowano poniższe kategorie:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Po podaniu dopochwowym tylko 20% metronidazolu przenika do krwi. Dlatego działania niepożądane rzadko występują w trakcie leczenia produktem Arilin rapid.

Podczas ogólnoustrojowego podawania metronidazolu (doustnie, doodbytniczo, dożylnie) mogą wystąpić przedstawione niżej działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze (<i>Candida</i>) w okolicy narządów płciowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Leukopenia i granulocytopenia – z tego powodu należy przeprowadzać badania krwi podczas dłuższego podawania
	Bardzo rzadko	Agranulocytoza i trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne
	Bardzo rzadko	Ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny), patrz punkt 4.4, reakcje alergiczne wywołane przez (3-sn-fosfatydylo)cholinę (z ziaren soi) – składnik zawartej w globulkach lecytyny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Utrata apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Zaburzenia psychotyczne, w tym omamy i stany splątania, pobudliwość, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Bóle i zawroty głowy, senność, bezsenność, ataksja, neuropatia obwodowa (odczuwanie drętwienia, zaburzenia czucia i mrowienia w kończynach) i drgawki
	Nieznana	Encefalopatia, zespół mózdkowy (np. upośledzenie mowy, zaburzenia chodu, oczopląs i drgawki)

Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Uczucie metalicznego smaku w jamie ustnej, gorzki smak podczas odbijania się, nalot na języku, zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie żołądka, nudności, wymioty, biegunka
	Bardzo rzadko	Rzekomobłoniaste zapalenie jelit, patrz punkt 4.4, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny we krwi)
	Nieznana	Zapalenie wątroby, niekiedy z żółtaczką, niewydolność wątroby (z koniecznością przeszczepu wątroby) u pacjentów leczonych jednocześnie innymi antybiotykami
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Reakcje skórne (np. swędzenie, wykwit pokrzywkowy)
	Nieznana	Ciężkie reakcje skórne [np. pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa - Johnsona), toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), rumień wielopostaciowy]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Oslabienie (mięśni)
	Bardzo rzadko	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Może wystąpić ciemne zabarwienie moczu (spowodowane przez metabolit metronidazolu). Zmiana ta nie ma znaczenia klinicznego.
	Niezbyt często	Dyzuria, zapalenie pęcherza moczowego, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Gorączka polekowa

U pacjentów z zespołem Cockayne'a zgłaszano przypadki ciężkiej nieodwracalnej hepatotoksyczności/ostrej niewydolności wątroby, w tym przypadki zakończone zgonem, które wystąpiły bardzo szybko po rozpoczęciu ogólnoustrojowego stosowania metronidazolu (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po zażyciu doustnym dawki do 15 g metronidazolu obserwowano nudności, wymioty, hiperrefleksję, ataksję, tachykardię, skrócenie oddechu i splątanie. Nie zanotowano przypadków śmierci. Specyficzne antidotum nie jest znane. Całkowite ustąpienie objawów obserwowano po kilku dniach leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki odkażające i przeciwważkowe do stosowania w ginekologii; pochodne imidazolu.

Kod ATC: G01FA01

Mechanizm działania

Metronidazol jest chemioterapeutyką należącą do grupy nitroimidazoli.

Sam metronidazol nie wykazuje działania przeciwdrobnoustrojowego. W warunkach beztlenowych, w wyniku działania bakteryjnej oksydoreduktazy pirogronian-ferredoksyna oraz utleniania ferredoksyny i flawodoksyny, powstają z niego rodniki nitrozowe atakujące DNA. Rodniki nitrozowe tworzą addukty z parami zasad w DNA, powodujące rozrywanie łańcucha DNA, a następnie lizę komórek.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność w dużej mierze zależy od wielkości obszaru pod krzywą AUC i minimalnego stężenia hamującego (MIC) w stosunku do odpowiedniego patogenu.

Mechanizmy oporności

Mechanizmy oporności na metronidazol u bakterii beztlenowych poznano tylko częściowo.

Oporne na metronidazol szczepy *Bacteroides* posiadają determinanty oporności, kodujące reduktazy nitroimidazolu, przekształcające nitroimidazole do aminoimidazoli, co zapobiega powstawaniu rodników nitrozowych odpowiedzialnych za działanie przeciwbakteryjne.

Oporność *Helicobacter pylori* na metronidazol opiera się na mutacjach w jednym genie, kodującym nitroreduktazę NADPH. Mutacje te powodują zamianę aminokwasów i utratę aktywności enzymu. W ten sposób pominięty zostaje etap aktywacji metronidazolu do reaktywnej grupy nitrozowej.

Występuje całkowita oporność krzyżowa między metronidazolem i innymi pochodnymi nitroimidazolu (tinidazol, ornidazol, nimorazol).

Wartości graniczne

Testowanie metronidazolu jest dokonywane przy zastosowaniu zwykłych serii rozcieńczeń. Niżej podane minimalne stężenia hamujące zostały wyznaczone dla patogenów wrażliwych i opornych:

Wartości graniczne wg EUCAST (Europejska Komisja Badania Wrażliwości Drobnoustrojów)

Drobnoustrój chorobotwórczy	Wrażliwy	Oporny
<i>Clostridium difficile</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Inne bakterie beztlenowe Gram-dodatnie	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Częstość występowania nabytej oporności

Częstość występowania nabytej oporności u poszczególnych gatunków może się różnić w zależności od lokalizacji i czasu. W związku z tym niezbędne są lokalne dane dotyczące oporności, szczególnie

w celu właściwego leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli lokalne dane dotyczące oporności wskazują na wątpliwą skuteczność metronidazolu, należy zasięgnąć porady specjalisty. Szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń lub w razie niepowodzenia leczenia należy przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną potwierdzającą rodzaj patogenu i jego oporność na metronidazol.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym metronidazol wchłania się szybko i prawie całkowicie. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po 1-2 godzinach. Po podaniu doodbytniczym około 80% wchłania się do krwi, maksymalne stężenie w surowicy występuje po około 4 godzinach. Po podaniu dopochwowym wchłania się tylko około 20%, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 8 do 24 godzinach. Okres półtrwania w surowicy wynosi około 8 (6-10) godzin.

W organizmie człowieka powstają różne metabolity. Głównym metabolitem są metabolit hydroksylowy [1-(2-hydroksyetylo)-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazol] i metabolit kwasowy (kwas 2-metylo-5-nitroimidazol-1-ilo-octowy). Około 80% wydalane jest przez nerki w postaci zmetabolizowanej, mniej niż 10% w postaci niezmienionej. Mniejsza część wydalana jest przez wątrobę (ok. 6%). Osłabienie czynności nerek ma niewielki wpływ na wydalanie. W niewydolności wątroby dochodzi do zmniejszonej eliminacji z organizmu.

Okres półtrwania może być dłuższy u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, nawet do 30 godzin. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 20%. Objętość dystrybucji wynosi około 36 litrów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach nad toksycznością przewlekłą nie zaobserwowano objawów toksyczności podczas podawania metronidazolu od 26 do 80 tygodni. Tylko w dawkach od 300 do 600 mg/kg mc. na dobę obserwowano dystrofię jąder i atrofię gruczołu krokowego.

U psów działanie toksyczne (atakija i drżenia) obserwowano po podaniu w dawce 75 mg/kg mc. na dobę. W badaniach u małą po roku podawania dawek 45, 100 lub 225 mg/kg mc. na dobę obserwowano zależną od dawki degenerację komórek wątroby.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Doświadczenia na różnych gryzoniach wykazały, że metronidazol jest substancją rakotwórczą, której potencjał nowotworczy jest jednak niski. Chociaż obserwacje u ludzi nie dostarczyły dowodów, że podawanie metronidazolu zwiększa ryzyko nowotworu, pozostaje teoretyczne ryzyko rakotwórczości metabolitów redukcyjnych, tworzonych przez florę bakteryjną i stwierdzanych w niewielkich ilościach w moczu.

W serii testów na bakteriami z różnymi systemami aktywacji metronidazol wykazał wyraźnie działanie mutagenne. Kolejne testy *in vitro* i *in vivo* były ujemne. W limfocytach pacjentów poddawanych dłuższej terapii metronidazolem stwierdzono podwyższoną liczbę mutacji chromosomowych.

Wpływ na reprodukcję

Badania na szczurach w dawce do 200 mg/kg mc. na dobę i u królików do 150 mg/kg mc. na dobę nie wykazały działania teratogennego ani embriotoksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- Glicerolu trialkanonian (mieszanka mono-, di- i triglicerydów nasyconych kwasów tłuszczowych oraz polioksyetylenowanych estrów kwasów tłuszczowych) (zawiera Polisorbat 65)
- Lecytyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające 2 globulki w blistrze z folii PVC/PE lub z folii Aluminium/LDPE, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel,
Sudbrackstrasse 56,
33611 Bielefeld, Niemcy
Tel.: +49 (0)521 8808-05
Faks: +49 (0)521 8808-334
E-mail: aw-info@drwolffgroup.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11024

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.06.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO