

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arilin 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg metronidatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää enintään 246 mikrogrammaa gluteenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoisia tai kellertäviä, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”M1”, ja joiden läpimitta on 10 mm ja paksuus 4,5–4,7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Arilin on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille seuraavien hoitoon:

- trikomoniaasi
- bakteerivaginoosi (*Gardnerella*-vaginiitti, tarkemmin määrittämätön vaginiitti)
- etenkin naisen sukupuolielinten, ruoansulatuskanavan, korvien, nenän ja nielun, tai suun ja leuan alueen infektiot, joiden aiheuttajia ovat anaerobiset mikrobit

Bakteeri- ja alkueläinlääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten annos on 250–2 000 mg vuorokaudessa; keskimääräinen annos on 750–1 000 mg yleensä 2–3 annokseen jaettuna.

Komplisoitumattomissa infektioissa pienempien annosten käyttö (enintään 500 mg/vrk) edellyttää useiden päivien hoitoa (5–7 vrk), mutta suurempia annoksia (1 000–2 000 mg/vrk) käytettäessä lyhytkestoisempi hoito (1–3 vrk) voi riittää.

Gardnerella-vaginiitti ja trikomoniaasi voidaan hoitaa myös 2 000 mg:n kerta-annoksella.

Seuraavissa tapauksissa:

- kohdun limakalvon tulehdus ja kohdun sivuelinten tulehdus
- korvien, nenän ja nielun alueen tulehdus tai suun ja leuan alueen tulehdus
- vatsakalvotulehdus ja vatsan alueen absessit

hoito on toteutettava systeemisesti (suun kautta tai laskimoon). Aloitusannoksen on oltava 1 500–

2 000 mg, ja päivittäistä ylläpitoannosta 1 000 mg tulee käyttää 5–7 vuorokauden ajan. Vain poikkeustapauksissa annos voidaan suurentaa 1 500 mg:aan vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toiminnanvajausten (munuaisten vajaatoiminnan) asteesta riippuen metronidatsoli erittyy enenevässä määrin ulosteeseen (sapen mukana ulosteeseen) (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminnassa (anuriassa) annos on pienennettävä tasolle 400*–500 mg 12 tunnin välein. Metronidatsolin metaboliitit poistuvat nopeasti hemodialyysissä, joten hemodialyysihoitoa saavien potilaiden annosta ei tarvitse pienentää. Metronidatsolia on kuitenkin annettava välittömästi uudelleen hemodialyysin jälkeen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Metronidatsolin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kokonaisina nieltävät lääke muodot, kuten kalvopäällysteiset tabletit, eivät sovi alle 6-vuotiaille lapsille. Muiden sopivien lääke muotojen (esim. infuusioneste, liuos) käyttöä tulee harkita tarvittaessa.

Anaerobiset infektiot

> 8 viikon – 12 vuoden ikäiset lapset: Tavanomainen vuorokausiannos on 20–30 mg/kg (painokiloa kohti) joko kerta-annoksena tai jaettuna 7,5 mg:aan painokiloa kohti 8 tunnin välein. Vuorokausiannos voidaan suurentaa tasolle 40 mg/kg infektion vaikeusasteesta riippuen. Hoidon kesto on yleensä 7 vuorokautta.

< 8 viikon ikäiset lapset: 15 mg/kg vuorokaudessa joko kerta-annoksena tai jaettuna 7,5 mg:aan painokiloa kohti 12 tunnin välein.

Vastasyntyneillä, joiden sikiöikä on < 40 viikkoa, voi esiintyä metronidatsolin kertymistä ensimmäisen elinviikon aikana. Siksi seerumin metronidatsolipitoisuus olisi hyvä tarkistaa muutaman päivän hoidon jälkeen.

Bakteerivaginoosi

Nuoret: 400 mg* kahdesti vuorokaudessa 5–7 vuorokauden ajan tai 2 000 mg kerta-annoksena.

Virtsan- ja sukupuolielinten trikomooniaasi

Nuoret: 2 000 mg kerta-annoksena tai 200 mg* 3 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan tai 400 mg* kahdesti vuorokaudessa 5–7 vuorokauden ajan.

< 10 vuoden ikäiset lapset: 40 mg/kg kerta-annoksena tai 15–30 mg/kg/vrk jaettuna 2–3 annokseen 7 vuorokauden ajan; yksi annos ei saa olla yli 2 000 mg.

* Nämä annokset eivät ole mahdollisia tätä lääkevalmistetta käytettäessä. Saatavana on myös muita vahvuuksia (500 mg:n tabletti, kalvopäällysteinen) ja lääkevalmisteita (5 mg/ml infuusioneste, liuos), mikäli hoitoa ei voida toteuttaa tällä vahvuudella tai se ei ole järkevää.

Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit tulee niellä kokonaisina (pureskelematta) riittävän nestemäärän kanssa aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

Hoidon kesto riippuu sairauden tyypistä ja vaikeusasteesta, mutta ei yleensä saa olla yli 10 vuorokautta. Tästä voidaan poiketa vain yksittäistapauksissa ja erityisen tiukasti määritellyissä käyttöaiheissa. Tällaisissa tapauksissa potilaan asianmukainen seuranta (kliininen tutkimus ja laboratoriokokeet) on tarpeen. Hoito toistetaan vain yksittäistapauksissa ja perustellusta syystä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille 5-nitroimidatsolijohdoksille, vehnätrikkelykselle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Poikkeuksia tähän ovat henkeä uhkaavat infektiot tilanteessa, jossa muut lääkevalmisteet eivät tehoa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on vaikea maksavaurio, hematopoiettisia häiriöitä tai keskus-/ääreishermoston häiriöitä, Arilin-hoidon hyötyjä ja riskejä on punnittava huolellisesti ennen hoidon aloittamista.

Maksatoksisuus Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla

Metronidatsolia sisältävien valmisteiden systeemisen käytön yhteydessä Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla on raportoitu hyvin nopeasti hoidon aloittamisen jälkeen kehittyneitä vaikeaa maksatoksisuutta / akuuttia maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia. Metronidatsolia ei pidä käyttää tässä potilasryhmässä, paitsi jos hoidon hyödyn katsotaan olevan riskiä suurempi, eikä saatavilla ole muita hoitovaihtoehtoja. Maksan toimintakokeet on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon päättymisen jälkeen, kunnes maksan toiminta on normaalia alueella tai palautunut lähtötilanteen arvoihin. Jos maksan toimintakoearvot nousevat hoidon aikana huomattavasti, lääkevalmisteen käyttö on lopetettava. Cockaynen oireyhtymää sairastavia potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista mahdolliseen maksavaurioon viittaavista oireista välittömästi lääkärille ja lopettamaan metronidatsolin ottaminen (ks. kohta 4.8).

Metronidatsolin eliminaation puoliintumisaika ei muutu munuaisten vajaatoiminnassa. Munuaisten toiminnanvajausten (munuaisten vajaatoiminnan) asteesta riippuen metronidatsoli erittyy enenevässä määrin ulosteeseen (sapen mukana ulosteeseen). Munuaisten vajaatoiminnassa (anuriassa) annosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2). Metronidatsolin metaboliittien kertymistä voi esiintyä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tämän kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tunneta.

Hemodialyysipotilailla metronidatsoli ja sen metaboliitit poistuvat elimistöstä täysin 8 tuntia kestävästä dialyysin aikana. Siksi metronidatsolia on annettava välittömästi uudelleen hemodialyysin jälkeen. Metronidatsolin annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle, jota hoidetaan jaksottaisella peritoneaalidialyysillä tai jatkuvalla peritoneaalidialyysillä (ks. kohta 4.2).

Metronidatsoli metaboloituu pääasiallisesti maksassa oksidaation kautta. Pitkälle edenneessä maksan vajaatoiminnassa metronidatsolin puhdistuma voi olla merkittävästi heikentynyt. Maksaenkefalopatiaa sairastavilla potilailla voi esiintyä merkittävää metronidatsolin kertymistä, ja siitä aiheutuvat suuret plasman metronidatsolipitoisuudet voivat pahentaa enkefalopatian oireita. Siksi metronidatsolin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksaenkefalopatia. Vuorokausiannos on pienennettävä kolmannekseen ja annosteltava vain kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Säännölliset verikokeet ovat tarpeen pitkäkestoisen hoidon aikana, sillä leukopeniaa ja granulositypeniaa voi esiintyä (ks. kohta 4.8).

Perifeeristä neuropatiaa voi esiintyä. Se ilmenee raajojen puutumisena tai pistelynä (ks. kohta 4,8).

Jos potilas saa vaikean akuutin yliherkkyysreaktion (esim. anafylaktisen reaktion) (ks. kohta 4.8), metronidatsolihoito on lopetettava välittömästi, ja potilaalle on annettava tavanomaista asianmukaista ensiapua.

Hoidon aikana voi kehittyä pseudomembranoottinen enterokoliitti (ks. kohta 4.8). Käyttöaiheesta riippuen hoidon lopettamista on harkittava, ja tarpeellinen asianmukainen hoito on aloitettava välittömästi (esim. erityiset antibiootit/kemoterapia-lääkkeet, joiden tehokkuus on kliinisesti todistettu). Peristaltiikkaa estävien lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista tässä tilanteessa.

Trikomoniaasin tapauksessa myös potilaan sukupuolikumppani on syytä hoitaa samanaikaisesti.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää vain hyvin vähäisiä määriä gluteenia (vehnätarkkelyksestä), ja on hyvin epätodennäköistä, että tämän valmisteen käytöstä aiheutuisi haittaa, jos potilaalla on keliakia. Yksi kalvopäälysteinen tabletti sisältää enintään 246 mikrogrammaa gluteenia. Potilaiden, joilla on vehnäallergia, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Disulfiraamin anto voi aiheuttaa psykooseja ja sekavuustiloja.

Varfariinityyppisiä antikoagulantteja saavien potilaiden annosta on ehkä muutettava, sillä metronidatsoli lisää antikoagulanttivaikutusta.

Litiumin käyttö vaatii varovaisuutta, sillä seerumin litiumpitoisuuksien suurenemista on todettu.

Barbituraattien ja fenytoiinin käyttö heikentää metronidatsolin vaikutusta.

Silymariinin/silibiniinin käyttö heikentää metronidatsolin vaikutusta.

Simetidiini voi yksittäistapauksissa vähentää metronidatsolin eliminaatiota ja siten suurentaa seerumin metronidatsolipitoisuuksia.

Myös diosmiini voi suurentaa seerumin metronidatsolipitoisuutta.

Joistakin seerumin ASAT-arvon määrittämiseen käytettävistä analyyseistä saatetaan saada liian pieniä arvoja metronidatsolin samanaikaisen käytön aikana.

Alkoholin käyttöä on vältettävä, sillä muuten voi esiintyä intoleranssin merkkejä, kuten kasvojen ja kaulan ihon punoitusta, pahoinvointia, oksentelua, päänsärkyä ja heitehuimausta (disulfiraamin kaltainen vaikutus).

Siklosporiinia saavilla potilailla on olemassa seerumin siklosporiinipitoisuuksien suurenemisen riski. Seerumin siklosporiini- ja kreatiniiniarvoja on seurattava tiiviisti, jos samanaikainen käyttö on tarpeen.

Metronidatsoli pienentää 5-fluorourasiilin puhdistumaa, mikä voi lisätä 5-fluorourasiilin toksisuutta.

Metronidatsoli voi suurentaa busulfaanin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi aiheuttaa vaikeaa busulfaanitoksisuutta.

Takrolimuusin ja metronidatsolin samanaikainen käyttö suurentaa takrolimuusin pitoisuuksia veressä. Takrolimuusin CYP450 3A4 -välitteisen maksametabolian oletetaan estyvän. Veren takrolimuusipitoisuuksia ja munuaisten toimintaa on seurattava tiiviisti takrolimuusia saavilla potilailla, joiden tila on vakaa, etenkin metronidatsolihoito alussa ja lopussa.

QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa on raportoitu metronidatsolin ja amiodaronin samanaikaisen käytön aikana. Säännöllisiä EKG-tutkimuksia suositellaan. Polikliinisesti hoidettavia potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin, jos heillä esiintyy kääntyvien kärkien takykardian oireita, kuten heitehuimausta, sydämentykytystä tai pyörtymistä.

Ruoansulatuskanavan flooraan vaikuttavat aineet (esim. antibiootit) voivat vähentää mykofenolihappoa sisältävien lääkevalmisteiden oraalista hyötyosuutta. Infektiolääkkeiden samanaikaisen käytön aikana suositellaan tiivistä kliinistä seuranta ja laboratoriokokeita, joilla tarkkaillaan mykofenolihapon immunosuppressiivisten vaikutusten vähenemistä.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Metronidatsolin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole todistettu riittävästi. Etenkin raskauden varhaisvaihetta koskevat raportit ovat ristiriitaisia. Joistakin tutkimuksista on saatu näyttöä epämuodostumien lisääntymisestä.

Metronidatsolilla on kokeellisesti määritettyjä mutageenisia ja karsinogeenisiä vaikutuksia, joita ei ole vielä osoitettu ihmisillä. Mahdollisten myöhäisvaikutusten, kuten karsinogeenisuuden, riskiä ei ole vielä selvitetty.

Metronidatsoli läpäisee istukan. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa metronidatsolilla ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Arilin-valmistetta saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ainoastaan vaikeiden, henkeä uhkaavien infektioiden hoitoon. Arilin-valmistetta saa käyttää raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana myös muihin käyttöaiheisiin huolellisen hyöty-riskiarvion jälkeen.

Imetys

Metronidatsoli erittyy äidinmaitoon, ja oraalisen annon jälkeen maidossa voidaan saavuttaa jopa 100 % lääkeaineen pitoisuudesta äidin plasmassa.

Jos valmistetta käytetään imetysaikana, imetys on keskeytettävä hoidon ajaksi. Imetysaikana annettavan kerta-annoshoidon tapauksessa imetys on keskeytettävä 24 tunnin ajaksi.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyistä tutkimuksista on saatu näyttöä urosten hedelmällisyyteen kohdistuvista haittavaikutuksista, mutta ainoastaan annoksilla, jotka ovat olleet huomattavasti ihmisille suositeltua enimmäisannosta suurempia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Arilin-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn etenkin hoidon alussa ja samanaikaisen alkoholin käytön yhteydessä. Arilin voi heikentää reaktiokykyä etenkin hoidon alussa. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilasta on kehotettava välttämään autolla ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Metronidatsolihoitoon yhteydessä todetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutukset luetaan MedDRA-elinjärjestelmäluokan (SOC) ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus/haittavaikutukset
Infektiot	Melko harvinainen	Sukupuolielinten hiivasieni-infektio (esim. <i>Candida</i>)
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Leukopenia, granulosytopenia
	Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, trombositopenia, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, angioneuroottinen edeema (Quincken edeema), nokkosihottuma, lääkekuume
	Hyvin harvinainen	Anafylaktinen sokki (ks. kohta ”Ensiaputoimenpiteet haittavaikutustapauksissa”)
Psykkiset häiriöt	Melko	Unisuus, unettomuus, aistiharhat,

	harvinainen	sekavuustila, kiihtyneisyys, masennus
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky, heitehuimaus, ataksia, perifeerinen neuropatia, kouristukset ^{1,2}
	Hyvin harvinainen	Enkefalopatia (esim. sekavuus, kuume, päänsärky, aistiharhat, halvaus, valonarkuus, näkö- ja liikuntakyvyn häiriö, jäykkä kaula), subakuutti pikkuaivo-oireyhtymä (esim. ataksia, dysartria, kävelyhäiriö, silmävärve ja vapina), voi hävitä hoidon lopettamisen jälkeen
	Tuntematon	Aseptinen meningiitti
Silmät	Melko harvinainen	Näköhäiriöt, esim. kaksoiskuva ja likitaitoisuus (yleensä ohimenevä)
	Tuntematon	Optikusneuropatia / näköhermon tulehdus
Kuulo ja tasapainoelin	Tuntematon	Heikentynyt kuulo / huono kuulo (mukaan lukien sensorineuraalinen kuulon menetys), tinnitus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Makuaistin häiriö (kuten metallin maku suussa), happamat röyhtäisyt, katekieli, kielitulehdus, suutulehdus, paineen tunne vatsassa, pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, ripuli
	Hyvin harvinainen	Haimatulehdus ² , pseudomembranoottinen enterokoliitti (ks. kohta ”Ensiaputoimenpiteet häirtävaikutustapauksissa”)
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksan toimintahäiriöt (esim. suurentuneet transaminaasiarvot [ASAT, ALAT], alkalinen fosfataasi ja seerumin bilirubiini)
	Hyvin harvinainen	Ikterus ² , kolestaattinen maksatulehdus
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta (maksansiirtoa vaativa) potilailla, jotka saavat samanaikaisesti muita antibiootteja
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Ihoreaktiot (esim. urtikariaalinen eksanteema, märkärakkulaiset ihottumat, kutina, punoitus)
	Tuntematon	Monimuotoinen punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, äkillisesti alkanut toistopunoittuma tiettyyn lääkkeeseen liittyen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Lihassärky, nivelsärky
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Kliinisesti merkityksetön virtsan tummuminen (johtuu metronidatsolin metaboliitista)
	Melko harvinainen	Dysuria, virtsarakkotulehdus, virtsanpudotuskyvyttömyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Heikkous

1 hyvin suuria annoksia käytettäessä tai pitkäkestoisen hoidon yhteydessä

2 korjaantuva annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen

Metronidatsolin systeemisen käytön yhteydessä Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla on raportoitu hyvin nopeasti hoidon aloittamisen jälkeen kehittyntä vaikeaa, palautumatonta maksatoksisuutta / akuuttia maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.4).

Ensiaputoimenpiteet haittavaikutustapauksissa

Pseudomembranoottisen enterokoliitin hoito

Jos potilaalle kehittyy pseudomembranoottinen enterokoliitti, hoidon lopettamista on harkittava käyttöaiheesta riippuen, ja tarvittaessa asianmukainen hoito on aloitettava välittömästi (esim. tietyt antibiootit / kemoterapialääkkeet, joiden teho on kliinisesti todistettu). Peristaltiikkaa estävien lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista.

Vaikeat akuutit yliherkkyysoireet (esim. anafylaktinen sokki)

Jos potilas saa vaikean akuutin yliherkkyysoireen (esim. anafylaktisen sokin), Arilin-hoito on lopetettava välittömästi, ja tavanomaiset ensiaputoimenpiteet (esim. antihistamiinit, kortikosteroidit, sympatomimeetit ja tarpeen mukaan ventilaatio) on aloitettava tarvittaessa.

Pediatriset potilaat

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vaikeusaste ovat samat kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Pahoinvointia, oksentelua, hyperrefleksiaa, ataksiaa, takykardiaa, hengenahdistusta ja desorientaatiota on todettu itsemurhatarkoituksessa otettujen, enintään 15 g:n metronidatsolikerta-annosten jälkeen. Kuolemaan johtaneita tapauksia ei ole raportoitu.

Mitään spesifistä vastalääkettä ei ole tiedossa. Oireiden odotetaan korjaantuvan täysin muutaman päivän oireenmukaisen hoidon jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: alkueläimiin vaikuttavat lääkeaineet; amebiaasin hoitoon tarkoitetut lääkeaineet; nitroimidatsolijohdokset, ATC-koodi: P01AB01

Vaikutusmekanismi

Metronidatsolilla itsellään ei ole mikrobeja tuhoavaa vaikutusta. Se on vakaa ja läpäisevä lähtöyhdiste, josta muodostuu anaerobisissa olosuhteissa DNA:ta vaurioittavia nitrosoradikaaleja mikrobialisen pyruvaatti-ferredoksiini-oksidoreduktaasin vaikutuksesta ferredoksiinin ja flavodoksiinin hapettuessa. Nitrosoradikaalit muodostavat DNA:n emäsparien kanssa addukteja, mikä johtaa DNA-juosteen murtumiin ja siitä aiheutuvaan solukuolemaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Teho riippuu pohjimmitaan seerumin enimmäispitoisuuden (C_{max}) ja pienimmän taudinaiheuttajan kasvua estävän pitoisuuden (MIC) suhteesta.

Resistenssimekanismit

Anaerobisten bakteerien metronidatsoliresistenssin mekanismit on selvitetty vain osittain:

Metronidatsolille resistenteillä *Bacteroides*-kannoilla on resistenssideterminantteja, jotka koodaavat nitroimidatsolireduktaaseja. Ne muuntavat nitroimidatsolit aminiimidatsoleiksi ja estävät siten bakteereja tuhoavien nitrosoradikaalien muodostumisen.

Helicobacter pylori -bakteerin metronidatsoliresistenssi perustuu NADPH-nitroreduktaasia koodaavan geenin mutaatioihin. Nämä mutaatiot aiheuttavat aminohappojen vaihtumista, jolloin entsyymi menettää tehonsa. Tällöin metronidatsolin aktivoitumista reaktiiviseksi radikaaliksi ei tapahdu.

Metronidatsolin ja muiden nitroimidatsolijohdosten (tinidatsoli, ornidatsoli, nimoratsoli) välillä on täydellinen ristiresistenssi.

Herkkyysrajat

Metronidatsolin testauksessa käytetään tavanomaista sarjalaimennosmenetelmää. Seuraavat pienimmät bakteerien kasvua estävät pitoisuudet määritettiin herkkien ja resistenttien bakteerien osalta:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) -raja-arvot (v14.0, 1.1.2024 alkaen)

Taudinaiheuttaja	Herkkä	Resistentti
Grampositiiviset anaerobiset mikro-organismit		
<i>Clostridioides difficile</i> ¹⁾	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Gramnegatiiviset anaerobiset mikro-organismit		
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Bacteroides</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Gramnegatiiviset aerobiset mikro-organismit		
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

¹⁾ Herkkyysrajat perustuvat epidemiologisiin raja-arvoihin (ECOFF) ja koskevat *C. difficile* -infektioiden peroraalista hoitoa. MIC-arvojen ja hoitotulosten suhteesta ei ole vakuuttavia kliinisiä tietoja.

Hankinnaisen resistenssin vallitsevuus

Hankinnaisen resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella paikallisesti ja ajallisesti eri lajeilla. Siksi paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on välttämätöntä etenkin vaikeita infektoita hoidettaessa. Jos metronidatsolin teho on kyseenalainen paikallisen resistenssitilanteen takia, hoidosta päätettäessä on konsultoitava asiantuntijoita. Etenkin vaikeiden infektioiden tapauksessa tai hoidon epäonnistuttua on pyrittävä saamaan mikrobiologinen diagnoosi, jotta taudinaiheuttaja ja sen herkkyys metronidatsolille voidaan selvittää.

Hankinnaisen resistenssin vallitsevuus Saksassa perustuu kansallisten resistenssin seurantaohjelmien ja tutkimusten tuloksiin viimeisten 5 vuoden ajalta (päivitetty viimeksi: huhtikuussa 2023):

Yleisesti herkät lajit
Grampositiiviset aerobiset mikro-organismit
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
Anaerobiset mikro-organismit
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^{o,Δ}
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Porphyromonas</i> spp. ^o
<i>Prevotella</i> spp. ^o
<i>Veillonella</i> spp. ^o
Muut mikro-organismit

<i>Entamoeba histolytica</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o
Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma
Gramnegatiiviset aerobiset mikro-organismit
<i>Helicobacter pylori</i> ¹
Luonnostaan resistentit kannat
Kaikki obligatoriset aerobit
Grampositiiviset mikro-organismit
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gramnegatiiviset mikro-organismit
<i>Enterobacterales</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

^o Ajantasaisia tietoja ei ollut saatavilla taulukoiden julkaisuvaiheessa. Ensisijaisessa kirjallisuudessa, tavanomaisissa teoksissa ja hoitosuosituksissa lajin oletetaan olevan herkkä.

¹ Resistenssin yleisyys potilailla, jotka saivat esilääkitystä edes kerran $\geq 50\%$.

^Δ Vain penisilliiniallergian tapauksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu metronidatsoli imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti, ja huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–2 tunnissa. Peräsuoleen annostellun lääkeaineen systeeminen hyötöosuus on noin 80 %, ja huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin 4 tunnissa. Emättimeen annostellusta lääkeaineesta vain noin 20 % päätyy seerumiin, ja huippupitoisuus saavutetaan vielä myöhemmin, noin 8–24 tunnissa.

Biotransformaatio

Puoliintumisaika seerumissa on noin 8 (6–10) tuntia. Ihmisen elimistössä muodostuu useita metaboliitteja. Päämetaboliitit ovat hydroksimetaboliitti (1-(2-hydroksietyyli)-2-hydroksimetyyli-5-nitroimidatsoli) ja happometaboliitti (2-metyyli-5-nitroimidatsoli-1-yyli-etikkahappo).

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puoliintumisaika voi pidentyä jopa 30 tuntiin. Sitoutumisaste proteiineihin on alle 20 %. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 36 l.

Eliminaatio

Noin 80 % erittyy munuaisten kautta, ja metaboloitumattoman lääkeaineen osuus on alle 10 %. Pieniä määriä (noin 6 %) erittyy maksan kautta. Munuaisten vajaatoiminta pidentää eliminaatioaikaa vain hyvin vähän. Metronidatsoli erittyy kuitenkin sitä enemmän ulosteen kautta (sapen mukana ulosteeseen) mitä rajallisempaa munuaisten toiminta on (mitä vakavampaa munuaisten vajaatoiminta on).

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa eliminaation odotetaan hidastuvan. Puoliintumisaika seerumissa voi pidentyä jopa 30 tuntiin potilailla, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt. Sitoutumisaste proteiineihin on alle 20 %. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 36 litraa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kroonista toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei todettu haittavaikutuksia, kun metronidatsolia annettiin rotille 26–80 viikon ajan. Vain metronidatsoliannoksilla 300–600 mg painokiloa kohti vuorokaudessa esiintyi kivesdystrofiaa ja eturauhasen atrofiaa. Koirilla toksiset vaikutukset metronidatsoliannoksella 75 mg painokiloa kohti vuorokaudessa ilmenivät ataksiana ja vapinana. Apinoilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin annoksesta riippuvaa maksasolujen degeneraation lisääntymistä, kun metronidatsolia oli annettu vuoden ajan annoksina 45, 100 ja 225 mg painokiloa

kohti vuorokaudessa. Ihmisillä pienin toksinen metronidatsoliannos 8 viikkoa kestäneessä jatkuvassa, suun kautta tapahtuneessa annostelussa oli 18 mg painokiloa kohti vuorokaudessa. Kolestaattinen hepatoosi ja perifeeriset neuropatiat ovat yleisesti ottaen harvinaisia haittavaikutuksia.

Metronidatsolilla havaittiin merkittäviä mutageenisia vaikutuksia useissa bakteerikokeissa, joissa käytettiin eri aktivointijärjestelmiä. Monista muista *in vitro*- ja *in vivo* -kokeista saatiin negatiivinen tulos. Pitkäkestoisen metronidatsolihoiton jälkeen potilaiden lymfosyyteissä todettiin kromosomimutaatioiden lisääntymistä. Eri jyrsijöillä tehdyissä eläintutkimuksissa metronidatsoli on osoittautunut tuumorigeeniseksi aineeksi, jonka tuumorigeeninen potentiaali on vähäinen. Vaikka ihmisillä tehdyssä seurannassa ei ole saatu näyttöä siitä, että metronidatsolin anto suurentaisi kasvainriskiä, teoreettinen riski on kuitenkin olemassa pelkistyneen metaboliitin takia. Tämä metaboliitti muodostuu bakteeriflooran vaikutuksesta ja on havaittavissa virtsasta hyvin pieninä määrinä.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa metronidatsolilla ei ole havaittu teratogeenisia tai muita alkio- tai sikiötoksisia vaikutuksia annoksilla, jotka ovat olleet rotilla enintään 200 mg painokiloa kohti vuorokaudessa ja kaniineilla enintään 150 mg painokiloa kohti vuorokaudessa. Metronidatsolin liikkuvuus kudoksissa on hyvä, joten se läpäisee istukan helposti. Sen pitoisuus on suuri myös äidinmaidossa (yli 50 % pitoisuudesta seerumissa). Suuret metronidatsoliannokset (noin 30 kertaa suuremmat kuin suun kautta otettava enimmäisannos ihmisillä) aiheuttivat rotilla ja hiirillä hedelmättömyyttä ja kivistoksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Vehnätärkkelys (sisältää gluteenia)

Povidoni (K30)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910

Makrogoli 20 000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 20, 21 tai 40 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld
SAKSA
Puh: +49 (0) 521 8808-05
Faksi: +49 (0) 521 8808-334
Sähköposti: aw-info@drwolffgroup.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39777

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: [täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.04.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Arilin 250 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 250 mg metronidazol.

Hjälpämne med känd effekt:

1 filmdragerad tablett innehåller högst 246 mikrogram gluten.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit till gulaktig, rund, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med "M1" på ena sidan, med en diameter på 10 mm och en tjocklek på 4,5-4,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Arilin indiceras för vuxna, ungdomar och barn från 6 år för behandling av:

- trikomoniasis
- bakteriell vaginos (*Gardnerella* vaginit, icke-specifik vaginit)
- infektioner som involverar anaeroba, speciellt infektioner som härrör från kvinnliga könsorgan, mag-tarmkanalen, öron, näsa och hals, eller oromaxillofacialt område

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella och antiprotozoemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 år

Dosen för vuxna och ungdomar över 12 år är 250 mg till högst 2 000 mg per dag; den genomsnittliga dosen är 750 mg till 1 000 mg, vanligtvis uppdelad i 2 till 3 doser.

För okomplicerade infektioner kräver lägre doser (500 mg per dag eller mindre) behandling under flera dagar (5 till 7 dagar); med högre doser (1 000 till 2 000 mg per dag) kan en kort behandlingstid (1 till 3 dagar) vara tillräcklig.

Gardnerella vaginit och trikomoniasis kan också behandlas med en enda dos på 2 000 mg.

I händelse av:

- endometrit och adnexit,
- inflammation i öron-, näs- och halsområdet, eller i det oromaxillofaciala området,
- peritonit och abscesser i bukområdet,

behandlingen måste vara systemisk (oral eller intravenös). Den initiala dosen ska vara 1 500 till 2 000 mg, med en daglig underhållsdos på 1 000 mg under 5 till 7 dagar. Endast i undantagsfall bör

dosen ökas till 1 500 mg per dag.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Beroende på graden av nedsatt njurfunktion (njurinsufficiens), elimineras metronidazol alltmer genom fekal utsöndring (biliär utsöndring med avföring) (se avsnitt 5.2).

Vid njursvikt (anuri) bör dosen minskas till 400*-500 mg i 12-timmarsintervall. Eftersom metronidazolmetaboliter snabbt avlägsnas genom hemodialys, behövs ingen dosreduktion hos patienter som genomgår hemodialys. Metronidazol bör dock administreras på nytt omedelbart efter hemodialys (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Metronidazol ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Läkemedelsformer, såsom filmdragerade tabletter som behöver sväljas hela, är inte lämpliga för barn under 6 år. Vid behov bör användning av andra lämpliga läkemedelsformer (t.ex. infusionslösning) övervägas.

Anaeroba infektioner

Barn >8 veckor till 12 år: Den vanliga dagliga dosen är 20-30 mg/kg kroppsvikt/dag som en engångsdos eller uppdelad i 7,5 mg/kg var åttonde timme. Den dagliga dosen kan ökas till 40 mg/kg kroppsvikt, beroende på infektionens svårighetsgrad. Behandlingstiden är vanligtvis 7 dagar.

Barn <8 veckor: 15 mg/kg kroppsvikt dagligen som en engångsdos eller uppdelad i 7,5 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme.

Hos nyfödda med en gestationsålder <40 veckor, kan ackumulering av metronidazol förekomma under den första levnadsveckan. Därför bör koncentrationerna av metronidazol i serum helst övervakas efter några dagars behandling.

Bakteriell vaginos

Ungdomar: 400 mg* två gånger dagligen i 5-7 dagar eller 2 000 mg som en engångsdos.

Urogenital trikomoniasis

Ungdomar: 2 000 mg som en engångsdos eller 200 mg* 3 gånger dagligen i 7 dagar eller 400 mg* två gånger dagligen i 5-7 dagar.

Barn <10 år: 40 mg/kg kroppsvikt som en engångsdos eller 15-30 mg/kg kroppsvikt/dag, uppdelat i 2-3 doser under 7 dagar. 2 000 mg/dos får inte överskridas.

*Dessa doser är inte möjliga med detta läkemedel. För doser som inte är genomförbara/praktiska med denna styrka, finns andra styrkor (500 mg filmdragerade tabletter) och läkemedel (5 mg/ml infusionslösning) tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

De filmdragerade tabletterna ska sväljas hela (ska ej tuggas) med tillräcklig mängd vätska, under eller efter en måltid.

Varaktigheten av behandlingen beror på typen och svårighetsgraden av det underliggande tillståndet och får i allmänhet inte överstiga 10 dagar. Detta får endast överskridas i enstaka fall med särskilt stränga indikationer. Lämplig övervakning av patienten (klinisk undersökning och laboratorietester) är nödvändig i sådana fall. Behandlingen bör endast upprepas i motiverade, enskilda fall.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra 5-nitroimidazolderivat, vetestärkelse eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Ett undantag kan göras om det föreligger en livshotande infektion och andra läkemedel inte är effektiva.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med allvarlig leverskada, hematopoetiska sjukdomar eller sjukdomar i centrala/perifera nervsystemet, måste man noggrant överväga nytta/risk före behandling med Arilin.

Hepatotoxicitet hos patienter med Cockaynes syndrom

Fall av allvarlig hepatotoxicitet/akut leversvikt, inklusive fall med dödlig utgång med mycket snabb debut efter behandlingsstart hos patienter med Cockaynes syndrom, har rapporterats med produkter som innehåller metronidazol för systemisk användning. I denna population bör metronidazol inte användas om nyttan inte anses uppväga risken och om ingen alternativ behandling finns tillgänglig. Leverfunktionstester måste utföras strax före behandlingsstart, under och efter avslutad behandling, tills leverfunktionen är inom normala intervall eller tills baslinjevärdena uppnås. Om leverfunktionsvärdena blir markant förhöjda under behandlingen ska läkemedlet sättas ut. Patienter med Cockaynes syndrom bör uppmanas att omedelbart rapportera eventuella symtom på potentiell leverskada till sin läkare och sluta ta metronidazol (se avsnitt 4.8).

Halveringstiden för eliminering av metronidazol förblir oförändrad även vid njurinsufficiens. Beroende på graden av nedsatt njurfunktion (njurinsufficiens), elimineras metronidazol alltmer genom fekal utsöndring (biliär utsöndring med avföring). Vid njursvikt (anuri) ska dosen minskas (se avsnitt 4.2). Ackumulering av metronidazolmetaboliter kan förekomma hos patienter med njurinsufficiens. Den kliniska betydelsen är för närvarande okänd.

Hos patienter som står på hemodialys, avlägsnas metronidazol och dess metaboliter helt under 8 timmars dialys. Därför bör metronidazol administreras på nytt omedelbart efter hemodialys. Ingen dosjustering av metronidazol krävs hos patienter med njurinsufficiens, som genomgår intermittent peritonealdialys eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (se avsnitt 4.2).

Metronidazol metaboliseras huvudsakligen via oxidation i levern. Betydande försämring av clearance av metronidazol kan förekomma vid framskriden leverinsufficiens. Betydande ackumulering kan förekomma hos patienter med hepatisk encefalopati, och de resulterande höga plasmakoncentrationerna av metronidazol kan förvärra symtomen på encefalopati. Metronidazol bör därför användas med försiktighet hos patienter med hepatisk encefalopati. Den dagliga dosen bör minskas till en tredjedel, och administreras endast en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

Regelbundna blodprover anges under långtidsbehandling, eftersom leukopeni och granulocytopeni kan förekomma (se avsnitt 4.8).

Perifera neuropatier kan förekomma. Dessa manifesteras av domningar eller stickningar i extremiteterna (se avsnitt 4.8).

Om allvarliga, akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaxi) inträffar (se avsnitt 4.8), måste behandling med metronidazol omedelbart avbrytas och vanligam lämpliga nödåtgärder vidtas.

Pseudomembranös enterokolit kan utvecklas under behandlingen (se avsnitt 4.8). Beroende på indikationen måste man överväga att avbryta behandlingen och omedelbart påbörja lämplig behandling efter behov (t.ex. användning av speciella antibiotika/kemoterapeutiska läkemedel med kliniskt bevisad effekt). Läkemedel som hämmar peristaltik är kontraindicerade i detta fall.

Vid trikomoniasis indikeras samtidig behandling av sexpartnern.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller endast mycket låga nivåer av gluten (från vetestärkelse) och det är mycket

osannolikt att det orsakar problem hos patienter med celiaki. En filmdragerad tablett innehåller högst 246 mikrogram gluten. Patienter med veteallergi bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Administrering av disulfiram kan leda till psykosor och tillstånd av förvirring.

Patienter som behandlas med warfarinliknande antikoagulantia måste eventuellt justera dosen, eftersom antikoagulationseffekten ökas med metronidazol.

Försiktighet krävs vid administrering av litium, eftersom en ökning av litiumkoncentrationer i serum har observerats.

Effekten av metronidazol minskas när barbiturater och fenytoin administreras.

Effekten av metronidazol minskas när silymarin/silibinin administreras.

Cimetidin kan minska elimineringen av metronidazol i enskilda fall, vilket leder till ökade koncentrationer av metronidazol i serum.

Diosmin kan också leda till en höjning av koncentrationen av metronidazol i serum.

Metronidazol kan leda till minskade värden i vissa analytiska metoder som används för att bestämma GOT i serumet.

Konsumtion av alkohol bör undvikas, eftersom tecken på intolerans annars kan uppstå, t.ex. rodnad av huden i ansiktet och halsen, samt illamående, kräkningar, huvudvärk och yrsel (disulfiram-liknande effekt).

För patienter som behandlas med ciklosporin, finns det risk för en ökning av nivåerna av ciklosporin i serum. Nivåerna av ciklosporin och kreatinin i serum bör övervakas noga om samtidig användning är nödvändig.

Metronidazol minskar clearance av 5-fluorouracil, vilket kan leda till en ökad toxicitet av 5-fluorouracil.

Plasmanivåerna av busulfan kan ökas med metronidazol, vilket leder till allvarlig busulfantoxicitet.

Samtidig administrering av takrolimus och metronidazol leder till en ökning av nivåerna av takrolimus i blodet. En inhibition av hepatisk metabolism av takrolimus via CYP450 3A4 antas. Hos patienter, som är stabiliserade på sin takrolimus-regim, krävs frekvent övervakning av takrolimus-nivåer i blodet samt njurfunktion, speciellt i början och slutet av behandlingen med metronidazol.

Förlängning av QT-intervallet och Torsade de pointes har rapporterats under samtidig behandling med metronidazol och amiodaron. Regelbundna EKG-kontroller rekommenderas. Patienter, som behandlas på öppenvårdsbasis, bör uppmanas att kontakta läkare omedelbart så snart symptom på Torsade de pointes, såsom yrsel, hjärtklappning eller synkope, uppstår.

Aktiva substanser, som förändrar gastrointestinal flora (t.ex. antibiotika), kan minska den orala biotillgängligheten av läkemedel som innehåller mykofenolsyra. Noggrann klinisk övervakning och laborietester med avseende på en minskning av de immunsuppressiva effekterna av mykofenolsyra, rekommenderas under samtidig behandling med läkemedel mot infektion.

Pediatrik population

Interaktionsprövningar har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning av metronidazol under graviditeten är inte tillräckligt bevisad. Det finns motstridiga rapporter, speciellt för tidig graviditet. Vissa studier har visat tecken på en ökad frekvens av missbildningar.

Metronidazol har en experimentellt bestämd mutagen och cancerogen potential, som ännu inte har påvisats hos människor. Risker för eventuella sena effekter, inklusive cancerogena risker, har ännu inte klargjorts.

Metronidazol passerar placentabarriären. I djurstudier visar metronidazol inga teratogena egenskaper (se avsnitt 5.3).

Under första trimestern ska Arilin endast användas för allvarliga, livshotande infektioner. Under andra och tredje trimestern kan Arilin även användas för andra indikationer, efter noggrann bedömning av risk-nytta.

Amning

Metronidazol utsöndras till bröstmjolk och upp till 100 % av moderns plasmanivå kan uppnås efter oral administrering.

Om detta används under amningsperioden ska amningen avbrytas under behandlingen. Vid behandling med enkel dos under amning, ska amningen avbrytas i ett dygn.

Fertilitet

Djurstudier har visat tecken på biverkningar på manlig fertilitet, men endast vid doser långt över den maximala rekommenderade dosen för människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Arlin har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, särskilt i början av behandlingen och tillsammans med alkohol. Särskilt i början av behandlingen kan Arilin försämra reaktionsförmågan. Om sådana symptom uppstår bör patienten uppmanas att inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som observerats med metronidazol visas i tabellen nedan. Frekvenserna definieras enligt MedDRA systemorganklass (SOC) och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning/biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampinfektion (t.ex. <i>Candida</i>) i könsorganen
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Leukopeni, granulocytopeni
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, trombocytopeni, pancytopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Anafylaktiska reaktioner, angioneurotiskt ödem (Quinckes ödem), urtikaria, läkemedelsfeber
	Mycket sällsynta	Anafylaktisk chock (se avsnittet "Nödåtgärder vid biverkningar")
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga	Sömnighet, sömnlöshet, hallucination, förvirringstillstånd, retlighet, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk, yrsel, ataxi, perifer neuropati, konvulsioner ^{1,2}
	Mycket sällsynta	Encefalopati (t.ex. förvirring, feber, huvudvärk, hallucinationer, förflamning,

		ljuskänslighet, störning av förmågan att se och röra sig, stel nacke), subakut cerebellarsyndrom (t.ex. ataxi, dysartri, gångstörning, nystagmus och tremor), kan försvinna efter att behandlingen avbryts
	Ingen känd frekvens	Aseptisk meningit
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar, t.ex. diplopi och myopi (vanligen övergående)
	Ingen känd frekvens	Optisk neuropati/optisk neurit
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens	Nedsatt hörsel/hörseleldsättning (inklusive sensorineural hörseleldsättning), tinnitus
Magtarmkanalen	Vanliga	Smakstörning (t.ex. metallsmak), bitter uppstötning, beläggning på tungan, glossit, stomatit, tryck i magen, illamående, kräkningar, aptitlöshet, diarré
	Mycket sällsynta	Pankreatit ² , pseudomembranös enterokolit (se avsnittet "Nödåtgärder vid biverkningar")
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Leverfunksionsstörningar (t.ex. ökning av transaminaser [AST, ALT], alkaliskt fosfatas och bilirubin i serumet)
	Mycket sällsynta	Gulsot ² , kolestatisk hepatit
	Ingen känd frekvens	Leversvikt (som kräver levertransplantation) hos patienter som samtidigt behandlas med andra antibiotika
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudreaktioner (t.ex. urtikariellt exantem, pustulära utslag, pruritus, värmevallning)
	Ingen känd frekvens	Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, fixed drug eruption
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Vanliga	Mörk färg på urinen, utan klinisk betydelse (på grund av metronidazolmetabolit)
	Mindre vanliga	Dysuri, cystit, urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Debilitet

1 efter mycket hög dos eller långvarig behandling

2 reversibel efter dosreduktion eller utsättning

Fall av allvarlig, irreversibel hepatotoxicitet/akut leversvikt, inklusive fall med dödlig utgång med mycket snabb debut efter initiering av systemisk användning av metronidazol, har rapporterats hos patienter med Cockaynes syndrom (se avsnitt 4.4).

Nödåtgärder vid biverkningar

Behandling av pseudomembranös enterokolit

Om pseudomembranös enterokolit uppstår, bör utsättning av behandling övervägas beroende på indikationen och, om nödvändigt, lämplig behandling bör inledas omedelbart (t.ex. att ta specifika antibiotika/kemoterapeutiska läkemedel vars effekt har bevisats kliniskt). Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade.

Allvarliga, akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock)

I händelse av allvarliga, akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock), måste behandling med Arilin avbrytas omedelbart och de vanliga, lämpliga nödåtgärderna (t.ex. antihistaminer,

kortikosteroider, sympatomimetika och, vid behov, ventilation) måste initieras.

Pediatrik population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar är desamma hos barn och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Illamående, kräkningar, hyperreflexi, ataxi, takykardi, dyspné och desorientering har observerats efter enstaka doser på upp till 15 g metronidazol, som tagits vid självmordsförsök. Inga dödliga fall har rapporterats.

Det finns inget känt, specifikt motgift. Symtomen förväntas försvinna fullständigt efter några dagar med symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiprotozoer; medel mot amöbainfektion och andra protozosjukdomar; nitroimidazolderivat, ATC-kod: P01AB01

Verkningsmekanism

Metronidazol i sig själv har ingen antimikrobiell effekt. Det utgör den stabila och genomträngliga startföreningen, från vilken nitrosoradikaler, som angriper DNA under anaeroba förhållanden, bildas via mikrobiell pyruvat-ferredoxin-oxidoreduktas, med oxidation av ferredoxin och flavodoxin. Nitrosoradikaler bildar addukter med baspar av DNA, vilket leder till att DNA-stammen bryts och därefter till celledöd.

Farmakokinetiskt förhållande//farmakodynamiskt förhållande

Effekten är i huvudsak beroende av förhållandet mellan maximal serumkoncentration (C_{max}) och minimal hämmande koncentration (MIC) av patogenen.

Motståndsmekanismer

Mekanismerna för resistens mot metronidazol i anaeroba bakterier har endast delvis fastställts:

Metronidazolresistenta *Bacteroides*-stammar har resistensbestämningsfaktorer som kodar för nitroimidazolreduktaser, som omvandlar nitroimidazoler till aminoimidazoler, vilket förhindrar bildande av nitrosoradikaler, som ansvarar för den antibakteriella effekten.

Metronidazolresistens i *Helicobacter pylori* är baserad på mutationer i en gen som kodar NADPH nitroreduktas. Dessa mutationer orsakar ett utbyte av aminosyror och därmed en förlust av enzymets funktion. Aktiveringssteget från metronidazol till den reaktiva nitrosoradikalen utesluts således.

Det finns fullständig korsresistens mellan metronidazol och andra nitroimidazolderivat (tinidazol, ornidazol, nimorazol).

Brytpunkter

Metronidazol testas med hjälp av den konventionella metoden med seriell spädning. Följande minsta, hämmande koncentrationer för känsliga och resistenta bakterier bestämdes:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) brytpunkter (v14.0, gäller från och med 2024-01-01)

Patogen	Känslig	Resistent
Anaeroba, gram-positiva mikroorganismer		
<i>Clostridioides difficile</i> ¹⁾	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤4 mg/l	>4 mg/l
Anaeroba, gram-negativa mikroorganismer		
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Bacteroides</i> spp.	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Prevotella</i> spp.	≤4 mg/l	>4 mg/l
Aeroba gram-negativa mikroorganismer		
<i>Helicobacter pylori</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l

¹⁾ Brytpunkterna baseras på epidemiologiska tröskelvärden (ECOFFs) och tillämpas på oral behandling av *C. difficile*-infektioner. Det finns inga avgörande kliniska data om förhållandet mellan MICs och utfall.

Förekomst av förvärvad resistens

Förekomsten av förvärvad resistens hos enskilda arter kan variera lokalt och över tid. Därför är lokal information om resistenssituationen nödvändig, särskilt för att behandla allvarliga infektioner på rätt sätt. Om effekten av metronidazol ifrågasätts på grund av den lokala resistenssituationen, bör man söka samråd om behandling från experter. Särskilt vid allvarliga infektioner eller om behandlingen har misslyckats ska man söka efter en mikrobiologisk diagnos, som visar patogenen och dess känslighet för metronidazol.

Förekomsten av förvärvad resistens i Tyskland baseras på data från de senaste 5 åren från nationella projekt och studier för resistensövervakning (senast uppdaterad: April 2023):

Allmänt mottagliga arter
Aeroba gram-positiva mikroorganismer
<i>Gardnerella vaginalis</i> [°]
Anaeroba mikroorganismer
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i> ^{°,Δ}
<i>Fusobacterium</i> spp. [°]
<i>Peptoniphilus</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Porphyromonas</i> spp. [°]
<i>Prevotella</i> spp. [°]
<i>Veillonella</i> spp. [°]
Andra mikroorganismer
<i>Entamoeba histolytica</i> [°]
<i>Giardia lamblia</i> [°]
<i>Trichomonas vaginalis</i> [°]
Arter där uppnådd resistens kan utföra ett problem
Aeroba gram-negativa mikroorganismer
<i>Helicobacter pylori</i> [†]
Naturligt resistenta stammar
Alla obligatoriska aerober
Gram-positiva mikroorganismer
<i>Enterococcus</i> spp.

<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Gramnegativa mikroorganismer
<i>Enterobacteriales</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

° Det fanns inga aktuella data tillgängliga när tabellerna publicerades. I primär litteratur, standardlitteratur och behandlingsrekommendationer antas sensitivitet.

¹ Resistensgrad hos patienter som förbehandlats även en gång ≥ 50 %.

^Δ Endast vid penicillinallergi

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas metronidazol snabbt och nästan helt, med högsta serumnivåer efter 1-2 timmar. Vid rektal administrering är ca 80 % av ämnet systemiskt tillgängligt, där serumtoppen uppnås efter ca 4 timmar. Efter vaginal administrering förekommer endast ca 20 % i serumet, där toppen nås ännu senare, efter 8 till 24 timmar.

Metabolism

Serumets halveringstid är ca 8 (6-10) timmar. I den mänskliga organismen bildas olika metaboliter. Huvudmetaboliter är hydroxymetaboliten (1-(2-hydroxyetyl)-2-hydroximetyl-5-nitroimidazol) och ”syra”-metaboliten (2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl-ättiksyra).

Halveringstiden hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion kan förlängas till upp till 30 timmar. Proteinbindningen är under 20 %. Den skenbara distributionsvolymen är ca 36 l.

Eliminering

Ca 80 % elimineras via njurarna, och den icke-metaboliserade fraktionen svarar för mindre än 10 %. Små mängder (ca 6 %) elimineras via levern. Njurinsufficiens förlänger elimineringen endast i marginell utsträckning. Metronidazol utsöndras dock i allt högre grad med avföring (utsöndring via gallan med avföringen) med ökande begränsning av njurfunktionen (njurinsufficiens).

Vid allvarlig leversvikt förväntas fördröjd eliminering. Halveringstiden i serum kan förlängas upp till 30 timmar hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Proteinbindningen är mindre än 20 %. Den skenbara distributionsvolymen är ca 36 liter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier av kronisk toxicitet observerades inga biverkningar när metronidazol administrerades till råttor i 26-80 veckor. Testikulära dystrofier och atrofier i prostata förekom endast vid doser av 300 till 600 mg metronidazol per kg kroppsvikt per dag. Toxiska effekter hos hundar vid 75 mg metronidazol/kg kroppsvikt/dag, manifesterad som ataxi och tremor. Studier på apor visade en dosberoende ökning av hepatocellulär degenerering efter ett års administrering av 45, 100 och 225 mg metronidazol/kg kroppsvikt/dag. Den lägsta toxiska dosen under 8 veckors kontinuerlig oral administrering hos människor, rapporterades vara 18 mg metronidazol/kg kroppsvikt/dag. Övergripande sällsynta biverkningar är kolestatisk hepatos och perifera neuropatier.

Metronidazol uppvisade signifikanta, mutagena effekter i ett antal tester på bakterier med olika aktiveringssystem. Flera andra *in vitro*- och *in vivo*-tester var negativa. Ökade kromosommutationer påträffades i lymfocyter från patienter efter långvarig behandling med metronidazol. Djurförsök på olika gnagare har visat att metronidazol är en tumorigen substans med en svag tumorigen potential. Även om uppföljningsobservationer hos människor inte har visat att administrering av metronidazol leder till en ökad tumörrisk, kvarstår den teoretiska risken på grund av reduktionsmetaboliten, som bildas av bakteriefloran och kan detekteras i mycket små mängder i urinen.

Djurstudier har inte visat några teratogena effekter eller andra embryotoxiska effekter hos råttor upp till doser på 200 mg metronidazol/kg kroppsvikt/dag och hos kaniner upp till 150 mg metronidazol/kg

kroppsvikt/dag. Metronidazol har god vävnadsrörlighet, så att placentan inte utgör en barriär. Halten i bröstmjolk är också hög (mer än 50 % av serumvärdet). Höga doser av metronidazol (ca 30 gånger högre än den maximala orala dosen) gav upphov till infertilitet och testikeltoxicitet hos råttor och möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Vetestärkelse (innehåller gluten)

Povidon (K30)

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos 2910

Makrogol 20 000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-/blisterförpackningar i aluminium.

Förpackningsstorlekar: 20, 21 eller 40 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Sudbrackstrasse 56

33611 Bielefeld

TYSKLAND

Tel.: +49 (0) 521 8808-05

Fax: +49 (0) 521 8808-334

e-post: aw-info@drwolffgroup.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39777

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: [Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.04.2024