

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Arilin rapid 1000 mg vagitoriji

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 vagitorij sadrži 1000 mg metronidazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 1 vagitorij sadrži 28 mg 3-sn-fosfatidilkolina (iz soje).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Vagitorij. Bjelkasto-žuti vagitoriji, oblika torpeda.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Bakterijski vaginitis (bakterijska vaginoza, nespecifični kolpitis) i trihomonijaza u odraslih bolesnica. Za pouzdano izlječenje infekcija koje je uzrokovao *Trichomonas vaginalis* potrebno je dodatno propisati peroralni lijek za liječenje trihomonijaze.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Kod primarnih infekcija dovoljna je primjena samo jednog Arilin rapid vagitorija dnevno (što odgovara 1000 mg metronidazola).

U teškim slučajevima kao i kod rekurentnih infekcija prednost ima liječenje tijekom dva dana kada se primjenjuje jedan vagitorij dnevno.

##### *Pedijatrijska populacija*

Arlin Rapid nije namijenjen za primjenu u djece.

##### Način primjene

Arlin rapid 1000 mg vagitoriji su namijenjeni za primjenu u rodnicu.

Arlin rapid 1000 mg vagitoriji unose se duboko u rodnicu uvečer prije spavanja pri čemu bolesnica treba ležati na leđima lagano uzdignutih nogu.

Ovaj lijek se ne primjenjuje tijekom menstruacije.

##### *Trajanje liječenja:*

Liječenje uobičajeno traje 1 – 2 dana.

##### *Upozorenje:*

Liječenje s Arilin rapid vagitorijima ili s bilo kojim lijekovima koji sadržavaju nitroimidazole, općenito ne smije trajati duže od 10 dana (vidjeti dio 4.4.).

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge 5-nitroimidazole, soju, kikiriki ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Izuzetak su jedino po život opasne infekcije refrakterne na druge lijekove.

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U bolesnica s poremećajima hematopoeze te bolestima središnjeg ili perifernog živčanog sustava, prije primjene Arilin rapid vagitorija potrebno je pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika primjene lijeka.

Liječenje s Arilin rapid vagitorijima ili s drugim lijekovima koji sadržavaju nitroimidazole općenito ne smije trajati duže od 10 dana s obzirom na neadekvatne podatke o mutagenom riziku u ljudi (vidjeti dio 5.3). U pojedinačnim slučajevima, gdje postoji stroga indikacija moguće je i duže liječenje, a tada je potrebno odgovarajuće laboratorijsko praćenje (posebno broj leukocita) i praćenje razvoja potencijalnih nuspojava, kao što su periferna ili centralna neuropatija (simptomi kao što su parestezije, ataksija, omaglica, konvulzije). Liječenje se smije ponoviti samo u opravdanim slučajevima.

Kod trihomonijaze, indicirano je istovremeno peroralno liječenje spolnog partnera. Nakon eliminacije *Trichomonas vaginalis* postoji rizik od perzistencije gonokokne infekcije.

Dok traje liječenje Arilin rapid 1000 mg vagitorijima preporuča se izbjegavati spolne odnose.

Uporaba Arilin rapid vagitorija istodobno s proizvodima od lateksa (npr. prezervativima, dijafragmama) može smanjiti učinkovitost spomenutih proizvoda, čineći ih time nepouzdanom metodom kontracepcije.

Bolesnice treba upozoriti da liječenje metronidazolom može obojiti urin tamnije.

#### Bolesnice sa zatajenjem jetre

U bolesnica s uznapredovalim stupnjem zatajenja jetre klirens metronidazola može biti značajno smanjen.

#### Bolesnice sa zatajenjem bubrega

Vrijeme polueliminacije metronidazola ostaje nepromijenjeno u bolesnica sa zatajenjem bubrega.

#### Hepatotoksičnost u bolesnika s Cockayneovim sindromom

Kod primjene lijekova koji sadrže metronidazol za sistemsku primjenu u bolesnika s Cockayneovim sindromom zabilježeni su slučajevi teške hepatotoksičnosti/akutnog zatajenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom uz vrlo brzi nastup nakon početka liječenja. U ovoj se populaciji metronidazol ne smije koristiti osim ako se smatra da korist nadmašuje rizik te samo ako nije dostupno alternativno liječenje. Potrebno je raditi testove funkcije jetre neposredno prije početka terapije, tijekom i nakon liječenja, sve dok funkcija jetre ne bude unutar normalnih vrijednosti ili dok se ne dostignu početne vrijednosti. Ako se vrijednosti u testovima funkcije jetre značajno povećaju tijekom liječenja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka.

Bolesnice s Cockayneovim sindromom treba savjetovati da sve simptome mogućeg oštećenja jetre odmah prijave svojem liječniku i prestanu uzimati metronidazol (vidjeti dio 4.8).

Arlin rapid sadrži 3-sn-fosfatidilkolin. Ako je bolesnica preosjetljiva na kikiriki ili soju, ne smije primjenjivati ovaj lijek.

### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod intravaginalne primjene oko 20% doze metronidazola apsorbira se u sistemsku cirkulaciju.

Sljedeće interakcije su moguće kod sistemske primjene metronidazola (oralno, rektalno, intravenozno):

Potrebno je izbjegavati uzimanje alkohola tijekom terapije metronidazolom jer se mogu pojaviti reakcije na lijek kao što su eritem kože u području glave i vrata, mučnina, povraćanje, glavobolja, omaglica (učinci slični disulfiramu).

Primjena disulfirama može prouzročiti psihoze kao i konfuzna stanja.

Kod bolesnica koje se liječe s antikoagulansima tipa varfarina, tijekom liječenja s metronidazolom potrebno je pratiti INR i titrirati dozu, jer metronidazol može pojačati antikoagulantni učinak ovih lijekova.

Potreban je oprez kod primjene litija jer je primijećeno povećanje koncentracije litija u serumu uz moguću pojavu oštećenja bubrega.

Metronidazol inhibira metabolizam 5-fluorouracila, što može pojačati njegov toksični učinak.

Smanjenje učinka metronidazola može se očekivati kod istodobne primjene lijekova koji imaju snažan učinak na mikrosomalne enzime jetre (npr. fenobarbiton).

Metronidazol smanjuje izlučivanje fenitoina, što povećava njegovu koncentraciju u plazmi.

Istodobna primjena primidona ubrzava metabolizam metronidazola što smanjuje njegove razine u plazmi.

Cimetidin može u pojedinačnim slučajevima usporiti metabolizam metronidazola, što može dovesti do povećane razine metronidazola u serumu.

Kod istodobne primjene ciklosporina i metronidazola, moguć je porast koncentracije ciklosporina u plazmi te je potrebno praćenje razina ciklosporina i serumskog kreatinina.

Kod istodobne primjene busulfana i metronidazola može doći do povišenja razina busulfana u plazmi što može dovesti do teške toksičnosti busulfanom.

Antibiotici širokog spektra potencijalno mogu smanjiti kontraceptivni učinak estrogena.

Kod nekih laboratorijskih analiza kojima se određuje vrijednost aspartat aminotransferaze (AST) u serumu, primjena metronidazola može uzrokovati lažno niske vrijednosti.

Istodobna primjena takrolimusa i metronidazola uzrokuje povećanje razine takrolimusa u krvi. Stoga razinu takrolimusa u krvi i bubrežnu funkciju treba redovito provjeravati, a posebno na početku i na kraju liječenja metronidazolom u bolesnica stabilnih na takrolimusu.

Produljenje QT-intervalu i *Torsade de pointes* uočeni su kod istodobne primjene metronidazola i amiodarona. Preporučuju se redoviti EKG pregledi. Potrebno je upozoriti ambulantne bolesnice da se odmah obrate liječniku ako osjete simptome *Torsade de pointes* kao što su vrtoglavica, palpitacije i sinkopa.

Uporaba Arilin rapid vagitorija istodobno s proizvodima od lateksa (npr. prezervativima, dijafragmama) može smanjiti učinkovitost spomenutih proizvoda, čineći ih time nepouzdanom metodom kontracepcije.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Još nema dovoljno dokaza o tome koliko je sigurno uzimati metronidazol tijekom trudnoće.

Postoje proturječni podaci o primjeni tijekom ranog stadija trudnoće, od kojih neki pokazuju povećanu stopu malformacija, međutim eksperimentalnim životinjskim studijama nije primijećeno teratogeno djelovanje metronidazola (vidjeti dio 5.3.).

Primjena Arilin rapid vagitorija se ne preporuča tijekom prvog trimestra trudnoće. Primjena tijekom drugog i trećeg trimestra je opravdana isključivo nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika. Općenito, s obzirom na poznate opstetričke rizike vezane uz bakterijsku vaginozu u trudnoći, prije primjene metronidazola potrebna je individualna procjena liječnika. Ako postoji indikacija za liječenje metronidazolom, a druge su se terapijske opcije pokazale neučinkovitima, lokalna primjena metronidazola je prihvatljivija od sistemske terapije.

#### Dojenje

Metronidazol se izlučuje u majčino mlijeko. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Arilin uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Ukoliko je primijenjena samo jedna doza tijekom dojenja, dojenje treba prekinuti u trajanju od 24 sata, a majčino mlijeko nakupljeno tijekom tog perioda treba izdojiti.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnice treba upozoriti o mogućem nastanku omaglice, konfuzije, halucinacija, konvulzija ili privremenih smetnji vida tijekom terapije metronidazolom.

#### **4.8. Nuspojave**

Prema učestalosti nuspojave mogu biti:

Vrlo česte ( $\geq 1/10$ )

Česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Kod intravaginalne primjene metronidazola oko 20% doze apsorbira se u sustavnu cirkulaciju. Nuspojave kod ovog načina primjene su rijetke.

Kada se metronidazol primijenio sistemski (oralno, rektalno, intravenozno) zabilježene su sljedeće nuspojave:

| Klasa sustava organa              | Učestalost   | Nuspojava  |
|-----------------------------------|--------------|--|
| Infekcije i infestacije           | Manje često  | Superinfekcije kandidom u genitalnom području  |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | Manje često  | Leukopenija i granulocitopenija. Stoga je kod duže primjene potrebno redovito praćenje krvne slike |
|                                   | Vrlo rijetko | Agranulocitoza, trombocitopenija   |
| Poremećaji imunološkog sustava    | Manje često  | Anafilaktičke reakcije   |
|                                   | Vrlo rijetko | Anafilaktički šok <sup>1</sup>   |
|                                   | Nepoznato    | Angioedem, urtikarija, vrućica   |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Često        | Anoreksija   |
| Psihijatrijski poremećaji         | Manje često  | Psihotični poremećaji, uključujući konfuziju i halucinacije, razdražljivost, depresiju, nesаница   |

|  |              |  |
|--|--------------|--|
| Poremećaji živčanog sustava                          | Manje često  | Glavobolja, omaglica, somnolencija, ataksija, periferne neuropatije, napadaji  |
|  | Nepoznato    | Encefalopatija (konfuzija, vrućica, glavobolja, halucinacije, paraliza, osjetljivost na svjetlost, poremećaji vida i pokreta, ukočeni vrat), cerebelarni sindrom (npr. ataksija, dizartrija, poremećaj stava, nistagmus, tremor) |
| Poremećaji oka                                       | Manje često  | Zamagljeni vid   |
|  | Vrlo rijetko | Poremećaji vida kao što su diplopija i miopija koji su u većini slučajeva prolazni   |
|  | Nepoznato    | Optička neuropatija/neuritis   |
| Poremećaji probavnog sustava                         | Vrlo često   | Mučnina, bol u abdomenu npr. želučane tegobe, metalni okus u ustima  |
|  | Često        | Povratak gorkog sadržaja iz želuca, obloženi jezik, glositis, stomatitis, povraćanje, proljev  |
|  | Vrlo rijetko | Pankreatitis, pseudomembranozni kolitis <sup>2</sup>   |
| Poremećaji jetre i žuči                              | Manje često  | Poremećaji funkcije jetre (npr. povećanje razine serumskih transaminaza i koncentracije bilirubina)  |
|  | Nepoznato    | Hepatitis, žutica, zatajenje jetre (s potrebom za transplantacijom jetre) u pacijenata koji su istodobno liječeni drugim antibioticima   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | Manje često  | Kožne reakcije (npr. svrbež, utrikarijalni osip)   |
|  | Nepoznato    | Jake kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, eritema multiforme)   |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Manje često  | Slabost mišića   |
|  | Vrlo rijetko | Mijalgija, artralgiya  |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               | Često        | Tamna boja urina (prouzročeno metabolitima metronidazola, bez kliničkog značaja)   |
|  | Manje često  | Dizurija, cistitis, inkontinencija urina   |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | Manje često  | Vrućica uzrokovana lijekom   |

1. U slučaju teških akutnih reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaktičkog šoka), liječenje Arilin rapid vagitorijima se mora prekinuti te početi s uobičajenim hitnim mjerama (npr. primjena antihistaminika, kortikosteroida, simpatikomimetika te ako je indicirano ventilacija).

2. U slučaju pseudomembranoznog kolitisa, potrebno je razmotriti prekid liječenja te po potrebi započeti s prikladnim liječenjem (npr. primjenom antibiotika/kemoterapeutika dokazanog kliničkog učinka). Kontraindicirano je primijeniti lijekove koji inhibiraju peristaltiku.

(3-sn-fosfatidil)kolin (iz soje) vrlo rijetko može prouzročiti alergijske reakcije.

U bolesnika s Cockayneovim sindromom prijavljeni su slučajevi teške ireverzibilne hepatotoksičnosti/akutnog zatajenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom s vrlo brzim nastupom nakon početka sustavne primjene metronidazola (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

#### 4.9. Predoziranje

Nakon pojedinačne peroralne doze do 15 g metronidazola, primijenjene u suicidalnoj namjeri, opaženi su sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje, hiperrefleksija, ataksija, tahikardija, dispneja i dezorijentacija. Smrtni slučajevi nisu zabilježeni.

Ne postoji specifični antidot. Kod simptomatskog liječenja, potpuni nestanak simptoma može se očekivati nakon nekoliko dana.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ginekološki antiinfektivi i antiseptici, derivati imidazola; ATK oznaka: G01AF01.

Metronidazol djeluje aktivno protiv velikog broja anaerobnih protozoalnih parazita uključujući *Trichomonas vaginalis*; većina obligatnih anaerobnih bakterija uključujući *Bacterioides* i *Clostridium spp.* su *in vitro* osjetljive na metronidazol. Serumske koncentracije metronidazola manje od 0.05 µg/ml čini se da su učinkovite protiv većine anaerobnih bakterija i protozoa. Također djeluje aktivno protiv fakultativnih anaeroba *Gardnerelle vaginalis* i *Helicobacteria pylori*. Stoga je metronidazol učinkovit protiv mikroorganizama koji uzrokuju bakterijsku vaginozu i trihomonijazu.

#### Mehanizam djelovanja

Metronidazol sam po sebi ne djeluje antimikrobno. On predstavlja stabilni polazni spoj sa sposobnošću penetracije iz kojeg, u anaerobnim uvjetima, pod djelovanjem mikrobne piruvatferedoksin-oksido-reduktaze oksidacijom feredoksina i flavodoksina nastaju nitrozo-radikali, koji napadaju DNK. Nitrozo-radikali tvore adukte s baznim parovima DNK čime dolazi do pucanja DNK uzvojnice i posljedične smrti stanice.

#### Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Učinkovitost u biti ovisi o umnošku maksimalne koncentracije u serumu ( $C_{max}$ ) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za uzročnika.

#### Mehanizmi nastanka rezistencije

Mehanizmi nastanka rezistencije anaerobnih bakterija na metronidazol samo su djelomično razjašnjeni.

- Na metronidazol rezistentni sojevi *Bacterioides* sadrže determinante rezistencije koje kodiraju nitroimidazol-reduktaze odgovorne za pretvaranje nitroimidazola u aminoimidazole, pri čemu se sprječava stvaranje nitrozo-radikala odgovornih za antibakterijsko djelovanje.
- Rezistencija na metronidazol kod *Helicobacter pylori* temelji se na mutacijama u jednom genu koji je kodiran za NADPH-nitroreduktazu. Ove mutacije utječu na zamjenu aminokiselina i time na gubitak funkcije enzima. Stoga izostaje faza aktivacije metronidazola u reaktivni nitrozo-radikal.

Između metronidazola i drugih derivata nitroimidazola (tinidazol, ornidazol, nimorazol) postoji potpuna križna rezistencija.

#### Granične vrijednosti

Ispitivanje metronidazola provedeno je primjenom uobičajenih razrjeđenja. Utvrđene su sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije za osjetljive i rezistentne mikroorganizme:

Granične vrijednosti prema EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

| Uzročnik                                   | Osjetljiv | Rezistentan |
|--|-----------|-------------|
| <i>Clostridium difficile</i> <sup>1)</sup> | 2 mg/l    | > 2 mg/l    |
| Ostali grampozitivni anaerobi              | 4 mg/l    | > 4 mg/l    |
| <i>Helicobacter pylori</i> <sup>1)</sup>   | 8 mg/l    | > 8 mg/l    |
| Gramnegativni anaerobi                     | 4 mg/l    | > 4 mg/l    |

<sup>1)</sup> Granične vrijednosti temelje se na epidemiološkim Cut-Off vrijednostima (ECOFFs), koje omogućuju diferencijaciju između izolata nepromijenjenih uzročnika i onih sa smanjenom osjetljivošću.

### Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije pojedinih vrsta može varirati od mjesta do mjesta i tijekom vremena. Stoga su – naročito radi odgovarajućeg liječenja teških infekcija – dostupni lokalni podaci o stanju rezistentnosti. Ako je zbog lokalnog stanja rezistentnosti učinkovitost metronidazola upitna, treba nastojati savjet o terapiji potražiti od stručnjaka. Naročito kod teških infekcija ili kod nedjelotvornosti terapije potrebno je provesti mikrobiološku dijagnostiku radi dokazivanja uzročnika i njegove osjetljivosti na metronidazol.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene metronidazol se brzo i gotovo potpuno resorbira, a najviše koncentracije u serumu postižu se nakon 1 – 2 sata. Nakon rektalne primjene oko 80% metronidazola se resorbira i nalazi se u sustavu, a maksimalne koncentracije u serumu postižu se nakon otprilike 4 sata. Nakon intravaginalne primjene samo se oko 20% metronidazola može detektirati u serumu, a maksimalne koncentracije postižu se još kasnije, nakon 8 do 24 sata.

### Distribucija

Vezivanje na proteine plazme je manje od 20%. Stvarni volumen distribucije je približno oko 36 l. Poluvrijeme izlučivanja je oko 8 ( 6-10 ) sati.

### Biotransformacija

Podliježe biotransformaciji u jetri i primarno se metabolizira oksidacijom postraničnih lanaca i glukuronidacijom pri čemu nastaje aktivni 2-hidroksimetil metabolit kao i neki drugi metaboliti.

### Eliminacija

Oko 80% metronidazola izlučuje se putem bubrega, manje od 10% se izlučuje nepromijenjeno u urin. Manja količina metronidazola izlučuje se putem jetre (oko 6%).

Kod zatajenja bubrega izlučivanje je samo neznatno produljeno.

U slučaju teškoga oštećenja jetre potrebno je uzeti u obzir odgođeno izlučivanje.

U bolesnika s teškim oštećenjima funkcije jetre poluvrijeme izlučivanja može biti produženo i do 30 sati.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pokazalo se da je metronidazol kancerogen u miševa i štakora nakon kronične oralne primjene visokih doza, iako slične studije u hrčaka dale negativne rezultate. Epidemiološke studije nisu pružile jasnih dokaza o povećanom kancerogenom riziku u ljudi. U *in vitro* ispitivanjima mutagenosti na bakterijskim stanicama pokazalo se da je metronidazol mutagen. Ispitivanja na stanicama sisavaca *in vitro* kao i u štakora i ljudi *in vivo* nisu za sada uvjerljivo ni dokazala niti odbacila mutageni potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Gliceroltrialkanoat (C10 – C18)  
(3-sn-fosfatidil) kolin (iz soje)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi ispod 25° C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Kartonska kutija sadrži 2 vagitorija. Vagitoriji su u primarnom spremniku od PVC/PE ili Alu/PE folije (strip-pakiranje).

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-944154601

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 1. rujna 2006.  
Datum posljednje obnove: 20. travnja 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

03. travnja 2023.