

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MACMIROR 200 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje nifuratelum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: sacharóza (1 obalená tableta obsahuje 150 mg sacharózy)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Popis přípravku: bílé obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Macmiror je indikován k léčbě vulvovaginálních infekcí způsobených bakteriemi, trichomonádami, plísněmi a kvasinkami, dále k léčbě infekcí urinárního traktu a intestinální amébiázy a giardiázy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Vulvovaginální infekce

Dospělí

1 obalená tableta 3x denně po jídle po dobu jednoho týdne, užívá žena i její partner. Perorální léčba se kombinuje s lokální léčbou přípravkem Macmiror Complex ve formě měkkých vaginálních tobolek nebo vaginálního krému.

U pacientů užívajících v těchto indikacích pouze perorální léčbu je třeba zvýšit denní dávku na 4 až 6 obalených tablet.

Pediatrická populace

Při použití přípravku v dětské gynekologii pro dívky od 10 let činí denní dávka 10 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 10 dnů. Denní dávka má být rozdělena do 2 dílčích dávek.

Infekce urinárního traktu

Dospělí

U těchto onemocnění se podává dospělým 1–2 obalené tablety 3x denně po jídle po dobu 1–2 týdnů podle závažnosti infekce.

Pediatrická populace

U dětí starších 6 let je denní dávka 10–20 mg/kg tělesné hmotnosti a podává se rozdělena do 2 dílčích dávek.

Podle rozhodnutí lékaře může být léčebná kúra bez rizika prodloužena či opakována.

Intestinální amébiáza

Dospělí

Dávkování u dospělých: 3× denně 2 obalené tablety po dobu 10 dnů.

Pediatrická populace

Děti od 6 let: 3× denně 10 mg /kg tělesné hmotnosti po dobu 10 dnů.

Intestinální giardiáza

Dospělí

2–3× denně 2 obalené tablety po dobu 7 dnů.

Pediatrická populace

Děti od 5 let: 15 mg/kg tělesné hmotnosti ve 2 dílčích dávkách po dobu 7 dnů.

Délka léčby závisí na typu, závažnosti a klinickém průběhu onemocnění. Perorální léčbu lze kombinovat s lokálně aplikovanými přípravky, jako jsou měkké vaginální tobolky a vaginální krém.

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů s jaterním a/nebo ledvinovým onemocněním a u starších osob není úprava dávkování třeba.

Způsob podání

Přípravek má být vždy užíván perorálně, po jídle, s velkým množstvím tekutiny a vcelku, bez rozkousání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Děti do 5 let.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Po dobu léčby není vhodná konzumace alkoholických nápojů, jelikož může dojít k návalům horka, malátnosti nebo nauze. Tyto projevy spontánně ustoupí.

V gynekologických indikacích má být přípravkem léčen i sexuální partner, aby se předešlo riziku reinfekce. Po dobu léčby se doporučuje vyhnout se sexuálnímu styku, jinak je nutno použít před každým stykem vaginální krém Macmiror Complex.

Přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Přípravek lze používat pouze pod lékařským dohledem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud nebyly popsány lékové interakce s nifuratelem.

Současné požívání alkoholu může vyvolat účinek podobný účinku disulfiramu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinická data z podávání nifuratelu během těhotenství nejsou dostupná. Reprodukční studie provedené na zvířatech však ukazují, že nifuratel nemá žádný přímý či nepřímý škodlivý účinek na průběh těhotenství či vývoj plodu (viz bod 5.3.)

Podávání nifuratelu se z preventivních důvodů v těhotenství nedoporučuje, pokud to není naprosto nezbytné, v takovém případě je nutné pečlivé vyhodnocení přínosů vzhledem k potenciálnímu riziku a podávání pod dohledem lékaře.

Kojení

Není známo, zda se nifuratel nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka, proto se podávání kojící ženě nedoporučuje. Pokud je léčba nifuratelem považována za nezbytnou, je třeba kojené dítě sledovat, zejména pro možnost rozvoje průjmu.

Fertilita

Studie fertility u člověka nebyly provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky dle jednotlivých tříd orgánů jsou uvedeny v následující tabulce s četností výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Gastrointestinální poruchy	Vzácné	Nauzea
	Velmi vzácné	Zvracení, dyspepsie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Hypersenzitivní reakce (jako jsou kožní vyrážka, kopřivka nebo lokalizovaný otok)

Gastrointestinální potíže bývají přechodného a mírného charakteru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Dosud nebyl hlášen žádný případ předávkování. Při náhodném požití vysokých dávek nifuratelu je třeba dodržet obvyklý postup jako při jiných intoxikacích (výplach žaludku a symptomatická léčba).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: gynekologická antiinfektiva a antiseptika, kromě kombinací s kortikosteroidy, jiná antiinfektiva a antiseptika, ATC kód: G01AX05

Léčivou látkou přípravku je derivát nitrofuranu – nifuratel.

Mechanismus účinku

V *in vitro* a *in vivo* studiích nifuratel prokázal široké spektrum účinnosti proti mikroorganismům způsobujícím infekce urogenitálního systému. Nifuratel má také účinky antiprotozoální a antifungální. Mechanismus účinku není zcela objasněn, ale je známo, že nifuratel prostřednictvím svých metabolitů ovlivňuje enzymy, které se účastní procesů bakteriálního růstu. Nifuratel vykazuje podobnou aktivitu proti *Trichomonas sp.* jako metronidazol.

Klinická účinnost a bezpečnost

Nifuratel působí antibakteriálně vůči následujícím gramnegativním a grampozitivním aerobním i anaerobním bakteriím: *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Schigella*, *Salmonella sp.*, *Bacillus sp.*, *Proteus sp.* a *Klebsiella pneumoniae*. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) je 2,5–50 µg/ml. Bakteriostatické či baktericidní vlastnosti, zkoumané *in vitro*, závisí na koncentraci nifuratelu.

Bylo prokázáno, že nifuratel velmi silně působí proti růstu *Chlamydia trachomatis* a v menší míře i proti *Mycoplasma pneumoniae* a *Ureaplasma urealyticum*. V *in vivo* studiích byl nifuratel méně antifungálně účinný než ketokonazol a flutrimazol.

Široký rozsah antibakteriálních, antiprotozoálních a antifungálních účinků zajišťuje efektivitu léčby nifuratelem u všech typů infekcí urogenitálního systému. Nifuratel ale neovlivňuje *Lactobacillus sp.*, což jsou bakterie přirozeně se vyskytující v normální bakteriální vaginální flóře, a díky této vlastnosti léčivo usnadňuje a urychluje léčbu vaginálních infekcí a zabraňuje jejich relapsu.

Pozorování provedená u 2 000 pacientek trpících vaginitidou způsobenou *Trichomonas vaginalis* ukázala účinnost léčby nifuratelem (definované na základě absence patogenů v mikroskopickém testu) v rozmezí 68–89 % po prvním léčebném cyklu, 82–89 % po druhém léčebném cyklu a 96 % po třetím léčebném cyklu.

Účinnost nifuratelu v případě vaginitid různých etiologií, včetně etiologie smíšené, je 88–96 %, jak vyplynulo z výsledků léčby u více než 900 pacientek.

Nifuratel je účinnější v léčbě akutních infekcí urinárního traktu (62–93 %) než při léčbě chronických infekcí (50 %).

Vysoká účinnost léčby v případě pacientů s intestinální amébiázou a intestinální giardiázou (70–90 %, 91–94 %) je klinickým důkazem silné antiprotozoální aktivity nifuratelu.

Nifuratel nevyvolává křížovou rezistenci s ostatními léčivy používanými k léčbě infekcí. V průběhu 30 let používání nifuratelu nebyl žádný případ takové rezistence zaznamenán.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jednotlivé dávky 200 mg byl nifuratel rychle absorbován, plazmatické koncentrace byly po 2 hodinách $9,48 \pm 3,6$ µg/ml.

Distribuce

Nifuratel vykazuje vysokou afinitu k lipidům a jeho celkový distribuční objem v těle je velmi vysoký, dosahuje až 17,428 l. Nifuratel se neúčastní enterohepatálního oběhu.

Biotransformace

Nifuratel je rychle metabolizován v téměř všech tkáních, $T_{1/2} = 2,75 \pm 0,8$ h.

Eliminace

Kolem 5 % léčiva je vyloučeno močí v nezměněné formě. Zbylé množství je vyloučeno ve formě metabolitů.

Farmakokinetický vztah

Studie farmakokinetických vlastností nifuratelu po perorálním podání 200 mg zdravým dobrovolníkům ukázaly dvou kompartmentovou kinetiku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky předklinických studií potvrzují, že nifuratel je bezpečný lék.

Studie na myších a potkanech neukázaly prakticky žádnou akutní toxicitu nifuratelu. Jednotlivá perorální dávka nifuratelu až do 500 mg/kg intraperitoneální dávka až do 200 mg/kg podávaná experimentálním zvířatům v průběhu studií akutní toxicity neměly letální účinky. Opakovaně perorálně podávané dávky 150 mg/kg a 450 mg/kg potkanům po dobu 47 dnů nezpůsobily žádné toxické účinky. Jsou to dávky 15–30× vyšší než dávky doporučené pro léčbu lidí vypočítané dle tělesné hmotnosti – STD/kg/den (standardní/obvyklá terapeutická dávka).

Dávky 10× vyšší než dávky terapeutické, podávané psům po dobu 6 měsíců, nevyvolaly žádné změny chování zvířat a krevních testů a ani nebyly pozorovány žádné jiné toxické účinky.

Perorálně podávaný nifuratel nemá teratogenní účinky, jak bylo prokázáno ve studiích na myších, potkanech a králících.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rýžový škrob
Kukuřičný škrob
Mastek
Magnesium-stearát
Lehký zásaditý uhličitán hořečnatý
Želatina
Arabská klovatina
Upravený montanní vosk
Sacharóza
Makrogol 6000
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 20 obalených tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

POLICHEM SA

50, Val Fleuri, L-1526 Luxembourg, Lucembursko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

42/1125/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 11. 1993

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 11. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 2. 2019