

## **ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ**

### **1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

МАКМИРОР КОМПЛЕКС 500 mg/200.000 IE вагинални капсули, меки

### **2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

1 вагинална капсула содржи 500 mg нифурател (Nifuratelum) и 200.000 IE нистатин (Nystatinum).

Експедиенс со познат ефект: натриум етил р-хидроксибензоат (1,8 mg), натриум пропил р-хидроксибензоат (1,0 mg).

За целосна листа на експедиенс видете во делот 6.1.

### **3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**

Вагинални капсули, меки.

Овални темножолти капсули исполнети со жолтеникава маслена суспензија.

### **4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**

#### **4.1. Терапевтски индикации**

Локален третман на вагината и инфламација на надворешните гениталии предизвикани од патогени микроорганизми (Candida, Trichomonas и бактерии) осетливи на комбинацијата нифурател-нистатин.

Лекот се употребува само кај возрасни.

Официјалните локални препораки за правилна употреба на антибиотици треба да се имаат во предвид.

#### **4.2. Дозирање и начин на употреба**

##### Дозирање

##### *Возрасни*

Вообичаено дозирање е 1 вагинална капсула МАКМИРОР КОМПЛЕКС еднаш дневно навечер, пред спиење, како што е препишано од Вашиот лекар.

##### *Постари лица*

Нема специфични препораки за дозирање кај постари лица.

##### *Пациенти со нарушувања на хепарот*

Нема ограничувања за употреба кај жени со нарушувања на хепарот бидејќи лекот е активен локално и системската абсорпција на двете активни супстанции е незначителна.

##### *Пациенти со нарушувања на бубрезите*

Нема ограничувања за употреба кај жени со нарушувања на бубрезите бидејќи лекот е активен локално и системската абсорпција на двете активни супстанции е незначителна.

##### *Педијатриска популација*

Безбедноста и ефикасноста на МАКМИРОР КОМПЛЕКС вагинални капсули кај деца не се етаблирани.

##### Инструкции за употреба



За да се постигне најдобар терапевтски резултат, внесете ги вагиналните капсули длабоко во вагината.

#### 4.3. Контраиндикации

Позната хиперсензитивност на нифурател, нистатин или на било која од другите помошни состојки на лекот наведени во делот 6.

#### 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Можна е појава на хиперсензитивност (најчесто одложена) поради содржината на естри на р-хидроксibenзоат (E215 и E217).

Во ваков случај треба да се прекине третманот.

За време на третманот треба да се избегнуваат сексуални односи. Се препорачува истовремено преглед и терапија на партнерот со перорален нифурател.

Третманот со МАКМИРОР КОМПЛЕКС вагинални капсули не треба да се изведува за време на менструалниот циклус, поради намалената ефикасност заради губитоци на производот: менструалното течење го исфрла лекот од вагината. Затоа се препорачува да се планира третманот за да не се прекине заради менструалниот циклус. Во случај на појава на неочекувана менструација, најдобро е да се започне третманот од почеток по нејзиното завршување.

#### 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се изведени студии на интеракција.

#### 4.6 Бременост, доење и фертилитет

##### *Бременост*

Не постојат или постојат лимитирани податоци за употребата на комбинацијата нифурател-нистатин кај бремени жени. Студиите кај животни не покажуваат директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивна токсичност и развој (видете дел 5.3). Во секој случај, за време на бременост, лекот треба да се употребува само доколку е апсолутно неопходно и под директна контрола на лекар.

##### *Доење*

Не е познато дали нифурател или нистатин/метаболитите се излучуваат во мајчиното млеко. Затоа, за време на доење, лекот треба да се употребува само доколку е апсолутно неопходно земајќи ги во предвид бенефитот од доењето за детето и бенефитот од терапијата за жената.

##### *Фертилитет*

Не се изведени студии за ефектот на фертилитетот кај луѓе. Студиите кај животни не покажуваат директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (видете дел 5.3)..

#### 4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

МАКМИРОР КОМПЛЕКС вагиналните капсули немаат влијание врз способноста за возење или ракување со машини

#### 4.8 Несакани дејства

Честотата на несакани реакции е класифицирана како што следи:

Многу чести: > 1/10

Чести: > 1/100 до < 1/10

Помалку чести: > 1/1000 до < 1/100

Ретки: > 1/10000 до < 1/1000

Многу ретки: < 1/10000





Непознато: фреквенцијата не може да биде проценета врз база на расположливите податоци.

*Нарушувања на кожа и поткожно ткиво*

Многу ретко: Изолирани случаи на алергиски реакции (дерматитис, уртикариа).

*Општи нарушувања и реакции на место на примена*

Многу ретко: Вагинално печење, вагинално чешање.

Вагиналното печење и чешање на местото на примена се генерално благи и спонтано поминуваат.

#### Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства после регистрирањето на лекот е важно. Ова овозможува континуиран мониторинг на односот корист/ризик на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9. Предозирање**

Не е пријавено предозирање со МАКМИРОР КОМПЛЕКС вагинални капсули.

### **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

#### **5.1. Фармакодинамски својства**

*Фармакотерапевтска група:* уrogenитален тракт и сексуални хормони, други антибиотици и антисептици  
АТС код: G01AA51

МАКМИРОР КОМПЛЕКС вагиналните капсули се комбинација на нифурател и нистатин.

*Механизам на дејство*

Нифурател припаѓа на групата на нитрофурани. Тој е синтетски хемиотерапевтик за третман на инфекции на долниот уринарен тракт и гениталниот тракт.

Спектарот на дејство вклучува бактерии, протозои и габички: *Gardnerella vaginalis* (0.06-15.6 µg/ml), *Atopobium vaginae* (0.125-1.0 µg/ml), *Chlamydia trachomatis* (15.6-62.5 µg/ml), *Trichomonas vaginalis* (0.1-10.0 µg/ml). Кај грам-негативни микроорганизми нифурател е слабо активен кон *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Shigella* (MIC вредностите се помеѓу 12.5 и > 500 µg/ml). Нифурател е умерено активен кон *Candida*, но овие габички се целосно инхибирани од ниски концентрации на нистатин.

Микробицидниот механизам на дејство на нифурател е евидентно поврзан со есенцијалните ензиматски процеси, кои се есенцијални за растот на микроорганизмите.

Нистатин е антибиотик од полиенска група, особено активен кон габички од родот *Candida*, вклучувајќи ги *albicans* и не- *albicans* видовите *Candida*. Нистатинот е структурно сличен на амфотерицин Б и има ист механизам на дејство. Антифунгалната активност на полиените зависи најмалку делумно од врзувањето за стеролите, примарно ергостерол, лоциран во сензитивните фунгални мембрани. Поради интеракција со мембранските стероли полиените формираат пори или канали со последователни промени во пермеабилноста на клеточната мембрана, предизвикувајќи протекување на калиумовите јони и други интрацелуларни компоненти. Дополнителните механизми на дејство можат да вклучуваат оксидативно оштетување на фунгалните клетки, најмалку in vitro.





#### Фармакодинамски ефекти

In vitro дејството на нифурател и нистатин, и на двата како поединечни супстанции и како комбинација, е евалуирана во однос на сите микроорганизми одговорни за инфекции на урогениталниот тракт: *Trichomonas vaginalis*, аеробни и анаеробни бактерии и *Candida spp.* Податоците добиени во овие студии покажуваат дека нифурател има инхибиторна активност кон *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, микоплазми и други бактерии и е умерено активен кон *Candida spp.* Обратно, нистатин е многу активен кон *Candida spp.*, но не и кон другите специеси. Комбинацијата на двата лека ги инхибира микроорганизмите на кои влијаат заедно нифурателот и нистатинот.

In vitro резултатите добиени со комбинација на нифурател и нистатин се потврдени со in vivo студии. Клиничките испитувања со нифурател и нистатин давани како поединечни супстанции ги потврдиле податоците добиени in vitro и in vivo, односно широкиот спектар на дејство на нифурател и силното антифунгално дејство на нистатин. Третманот со двете активни супстанции заедно (комбинација) ја докажал од друга страна реалната корист од овој лек при мешани инфекции предизвикани од протозои или слични осетливи бактерии и од *Candida*.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Повеќе од 8.600 женски пациенти со генитални инфекции биле изложени на најмалку еден целосен третман со меки вагинални капсули или вагинален крем, генерално во траење од 7-10 дена, во 35 клинички студии. Четири од нив биле контролирани или со плацебо или со нистатин или со различни дози. Другите 31 студии биле отворени неконтролирани клинички студии.

Поголем дел од пациентите (повеќе од 90%) биле дефинитивно излекувани на крајот на третманот, со ерадикација на патогените микроорганизми одговорни за заболувањето (најчесто *Candida* и/или *Trichomonas*). Овие резултати се задржани при повторената посета, често еден месец од отпочнување на третманот. Позитивни резултати се постигнати кај најмалку 60-70% случаи со 1 тераписки циклус, додека останатите пациенти биле подложени на втор тераписки циклус, после кој бактериолошките тестови обично покажувале ерадикација на одговорните микроорганизми и клиничките извештаи покажале комплетно излекување на симптомите. Релапси биле ретко регистрирани: тие биле често поради сексуална активност на пациентите со партнери со инфекции на гениталниот тракт и оздравување можело да се постигне со лекување на двајцата партнери во исто време. Контролираните студии versus нистатин покажале дека комбинираниот лек бил значително супериорен во однос на компараторот при лекувањето на пациенти со вагинитис. Несакани реакции биле пријавени кај многу мала група пациенти компарирани со големината на евалуираната популација (61 пациент: кај помалку од 1% од третирани пациенти). Всушност сите несакани реакции за време на третманот со комбинацијата на двете активни супстанции во клиничките студии се однесуваат на местото на апликација, односно: вагинално печење и чешање, вагинална еритема, леукоореа, вагинална сувост, контактен дерматитис. Несаканите реакции обично започнувале во првите денови од третманот, биле благи, лимитирани и поминувале спонтано и само во ретки случаи предизвикале прекин на третманот.

#### 5.2. Фармакокинетски својства

После аплицирање кај животни (зајак и куче) на повторена 30 пати повисока од терапевтската дневна доза, докажано е дека активните супстанции не се абсорбираат и нема појава на системски ефекти.

Во ДКП/ДЛП релевантна клиничка студија, 12 пациентки со вагинални инфекции предизвикани од *Candida albicans* употребувале една мека вагинална капсула со фиксна дозна комбинација (250 mg /100000 IE) во траење од 5 дена. Плазма концентрациите и на нистатин и на нифурател биле пониски од лимитот на квантификација во сите случаи, со исклучок на 1/12 волонтер, каде е измерена плазма концентрација на нистатин (146 ng/ml) 10 часа по третманот. Оваа концентрација е малку над LOQ за нистатин (100 ng/ml). LOQ и за нифурател и за нистатин е најмалку за еден степен повисок од нивниот најнизок MIC кон било кој од испитуваните патогени. Затоа оваа студија јасно покажува дека ниту нифурател, ниту нистатин се абсорбираат во фармаколошки значителен степен од вагиналната мукоза доколку пациентите се третираат со комбинираниот лек.





### Акутна токсичност

Нифурател се покажал практично нетоксичен во акутните претклинички студии кај глувци и стаорци. Не е забележана смрт после перорално дозирање на 5 g/kg телесна тежина, или перитонеални дози од 2 g/kg телесна тежина.

## Нистатин

Нистатинот администриран перорално кај зајци во различни дози од 600 до 2400 mg/kg или интравенски или интраперитонеално во доза од 25 mg/kg, не предизвикал смрт или било каков токсичен ефект. Интраперитонеално LD<sub>50</sub> е од 20 до 26 mg/kg кај глущици, додека субкутана доза од 150 mg/kg не предизвикала смрт кај ниедно од третираните животни. Максималната толерирана интравенозна доза на нистатин била 4 mg/kg кај глущици, додека сите животни умреле при 4.4 mg/kg.

### Субхронична и хронична токсичност

Студиите за субакутна токсичност биле изведени кај стаорец, до 450 mg/kg телесна тежина/ден за 47 дена; и на куче, до 40 mg/kg телесна тежина/ден за 47 дена. Не се пронајдени промени кај тест животните, ниту патолошко анатомски лезии. Студиите за хронична токсичност кај стаорец, до 40 mg/kg телесна тежина/ден за 90 дена и на куче, до 100 mg/kg телесна тежина/ден за 6 месеци не откриле докази за хронични токсични ефекти.

## Нистатин

Нистатинот администриран субкутано кај глушец за 8 дена не предизвикал токсични ефекти при доза од 156 mg/kg/ден. Било забележано само задебелување на ткивото, поради некроза на местото на инјектирање. Задебелувањето исчезнало спонтано на крај од третманот.

## Мутагеност и канцерогеност

## Нифурател

Не се изведени соодветни студии за мутагеност и карциногеност на нифурател. Нифурател покажал слаба мутагеност кај тестот со *Salmonella typhimurium*, но не бил испитан на сите тестови за мутагеност или студии на карциногеност. Овие студии биле изведени со нитрофурантоин и нитрофуразон, кои се слични на нифурател од хемиска гледна точка. Нитрофурантоин и нитрофуразон покажуваат сличен генетски токсиколошки профил, резултирајќи мутагеност кај прокариотски системи, но исто кај некои *in vitro* системи на цицачи. Исто резултатите од студиите за карциногеност се на некој начин збунувачки. Првата студија изведена на нитрофурантоин јасно покажала дека оваа супстанција не е карциногена и дури може да ја намали појавата на одредени тумори. Спротивно, 2 други студии го испитувале карциногениот потенцијал на нитрофурантоин и нитрофуразон и пријавени се неконзистентни позитивни резултати. Нитрофурантоин на пример дал доказ за позитивни резултати кај женки глувци, но не кај машки глувци и женки стаорци, со двосмислени резултати кај машки стаорци. Од практична гледна точка, земајќи во предвид дека клиничкиот третман со овие нитрофурани трае во многу лимитирани временски периоди, овие резултати немале никакво влијание за нивно разгледување кај клиничарите. Нитрофурантоин и нитрофуразон се сметаат ефикасни и безбедни хемотерапевтици и истото се однесува за нифурател, исто врз база на многу долгото клиничко искуство.

## Нистатин

Не постојат литературни податоци во однос на генотоксични ефекти на нистатин. Оваа супстанција нема сличности со структурата на супстанциите кои се познати мутагени или карциногени.



#### Репродуктивна токсичност

Не постојат репродуктивни студии со нифурател + нистатин комбинација. Репродуктивните студии демонстрирале отсуство на токсични ефекти на нифурател на фертилитетот и на ембрионалниот развој. Нема литературни податоци во однос на ефектите на нистатин (слободна форма) во студии на репродуктивна токсичност. Овие студии постојат за Nyotran, липозомски инкапсулирана i.v. формулација на овој антифунгален полиен. Со оглед на немањето маргина на безбедноста и ефектите на постнатален развој кај F1 стаорци, треба да се пристапува внимателно кога ќе се користи овој лек кај жени со потенцијал за раѓање. Нистатинот не преставува закана, бидејќи не се абсорбира после интравагинална апликација.

### 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

#### 6.1. Листа на ексципиенси

##### Состав на капсула

диметикон

##### Состав на обвивка

желатин

глицерол

натриум етил р-хидроксibenзоат (E215)

натриум пропил р-хидроксibenзоат (E217)

титан диоксид (E171)

железен оксид жолт (E172)

#### 6.2. Инкомпатибилност

Непозната

#### 6.3. Рок на употреба

3 години.

#### 6.4. Начин на чување

Не се потребни посебни услови на чување.

#### 6.5. Пакување и содржина

6 капсули во Al-PVC/PVDC блистер /картонска кутија

#### 6.6 Специјални мерки на отстранување и ракување

Нема посебни барања.

Неупотребениот производ или отпаден материјал треба да се отстранат во согласност со локалната регулатива.

### 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ

Бионика Фармацевтикалс,  
ул. Скупи бр. 57,  
1000 Скопје,  
Р. Македонија

### 8. БРОЈ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈА

Решение бр.



**9. ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА**

29.12.2015

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јуни 2020

