

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nitroxolină-MIP 250 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține 250 mg nitroxolină.

Excipienți cu efect cunoscut: Ponceau 4R (E 124), ulei de soia

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase moi, de formă ovală, culoare roșie, care conțin o suspensie vâscoasă de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecții acute ale tractului urinar (de exemplu cistită, uretrită, ureterită) cu bacterii și fungi sensibili la nitroxolină. Profilaxia recidivelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Infecții urinare acute

Adulți: se administrează oral de 3 ori pe zi câte o capsulă de Nitroxolină-MIP sau după recomandarea medicului.

Profilaxia recidivelor

1-2 capsule de Nitroxolină-MIP zilnic.

Pentru profilaxia recidivelor se recomandă, dacă este posibil, administrarea dozei corespunzătoare seara (1-2 capsule).

Copii

Datorită concentrației ridicate, Nitroxolină-MIP nu este recomandat la copiii sub 14 ani.

Mod de administrare

Capsulele de Nitroxolină-MIP trebuie luate cu un pahar de apă, pe parcursul zilei, de preferat înaintea meselor. În cazul unei sensibilități gastrice, acestea se pot lua după masă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la nitroxolină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Afecțiuni severe hepatice și renale.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul tratamentului de lungă durată se recomandă supravegherea funcției hepatice.
În cazuri rare, uleiul de soia și excipientul Ponceau 4R (E 124) pot determina reacții alergice severe.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Influența inhibitoare asupra eficacității nitroxolinei ca urmare a administrării simultane a unor medicamente conținând doze ridicate de minerale este teoretic posibilă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea nitroxolinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nitroxolina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Nitroxolină-MIP având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nitroxolina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare (<1/10000)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: modificări alergice ale valorilor normale ale hemogramei (trombocitopenie).

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte rare: stări de oboseală, cefalee, amețeală, tulburări motorii.

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: greață, vărsături sau diaree. Aceste simptome dispar pe parcursul tratamentului și în general nu necesită întreruperea terapiei.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Mai puțin frecvente: reacții alergice cutanate (eritem, urticarie). Acestea sunt fie temporare, fie dispar odată cu întreruperea administrării medicamentului.

Substanța activă, nitroxolina, are o culoare galbenă intensă. În cazuri rare, cantități reduse pot fi eliminate prin transpirație. Aceasta poate conduce la îngălbenirea netoxică temporară a pielii, părului și unghiilor. Foarte rar este posibilă colorarea temporară a sclerei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

A fost raportat un singur caz de supradozaj acut (intenție de suicid) cu 5000 mg nitroxolină.

În momentul spitalizării pacienta prezenta stare de oboseală dar starea de conștientă era păstrată. Nu au fost semnalate alte simptome ale intoxicației, iar starea pacientei a revenit la normal fără măsuri medicale suplimentare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru administrare sistemică, codul ATC: J01XX07

Nitroxolina este un chelator al cationilor divalenți. În concentrațiile terapeutice care pot fi atinse substanța activă are un efect antibacterian asupra majorității germenilor gram-negativi și gram-pozitivi care determină infecții ale tractului urinar.

Astfel, micoplasmele (*M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) sunt sensibile la nitroxolină. Bacteriile din familia *Pseudomonadaceae* sunt rezistente, iar *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.* și *Serratia spp.* demonstrează o rezistență neregulată față de nitroxolină.

La concentrații inferioare concentrației medii de inhibiție (< CMI/32) are loc deja o inhibare a adeziunii bacteriene. Deoarece aceasta reprezintă faza centrală și inițială a unei infecții urinare, nitroxolina se poate folosi atât în tratamentul infecțiilor cât și în profilaxia recidivelor.

Nitroxolina este, de asemenea, activă față de microorganismele patogene micotice de tipul *Candida* întâlniți în patologia umană. Mecanismul de acțiune se bazează pe inhibarea selectivă a anumitor enzime, în special a ARN-polimerazelor.

Datorită modului său de acțiune (complexarea cationilor divalenți), apariția rezistenței sub formă de mutații primare este puțin probabilă.

Administrarea orală a nitroxolinei nu afectează echilibrul florei normale a intestinului.

Concentrațiile inhibitorii minime (CIM) sunt:

susceptibil: ≤ 8 mg/L

rezistent: ≥ 16 mg/L

În tabelul de mai jos bacteriile relevante din punct de vedere clinic sunt clasificate pe baza studiilor *in vitro* ca și susceptibile sau rezistente la nitroxolină.

Prevalența acestor specii bacteriene poate varia local și temporal. Sunt necesare date locale pentru evaluarea rezistenței, mai ales în cazul infecțiilor severe.

I. Specii sensibile
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Streptococci beta-hemolitici
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida (Torulopsis) glabrata</i>
<i>Candida guilliermondii</i>
<i>Candida kefir</i>
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida pseudotropicalis</i>
<i>Candida tropicalis</i>
II. Specii la care rezistența la un medicament chemoterapeutic poate constitui o problemă
<i>Enterococcus spp.</i>

Staphylococci caogulază-negativi
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Serratia spp.</i>
III. Specii rezistente
<i>Burkholderia cepacia</i> ¹⁾
<i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ¹⁾

¹⁾ în trecut *Pseudomonas*

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Nitroxolina administrată oral este absorbită rapid și aproape complet de către intestin. Substanța activă este detectabilă în sânge la 15-30 minute după administrarea orală a 200 mg nitroxolină. Concentrația maximă în plasmă este atinsă după 1-1,5 ore.

Concentrația bacteriologic efectivă în urină a fost atinsă după 1-2 ore.

Distribuție

La nivelul țesuturilor și în ser nu s-au depistat concentrații terapeutice efective de nitroxolină. Excepție face prostata în cazul căreia în cazul unei doze crescute s-a decelat nivelul terapeutic efectiv. După absorbție, 10% din nitroxolină se leagă de albuminele plasmatic.

Metabolizare

Nitroxolina este metabolizată în ficat.

Eliminare

Nitroxolina se excretă în cea mai mare parte prin urină, predominant sub formă de glucurono- și sulfatoconjugat. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore.

În condiții extreme (de exemplu saună), nitroxolina poate fi excretată în cantități mici prin transpirație.

Grupuri speciale de pacienți

În cazul insuficiențelor renale moderate (concentrația creatininei serice =2 mg/100mL) eliminarea este întârziată atingându-se totuși doza clinică efectivă în urină. În cazul insuficiențelor renale severe (concentrația creatininei serice >2 mg/100 mL) eliminarea renală a nitroxolinei și deci eficacitatea clinică a acesteia nu sunt asigurate .

5.3 Date preclinice de siguranță

Examinarea toxicității cronice în cazul administrării orale a nitroxolinei s-a efectuat pe șoareci, șobolani, pisici și câini. Datele au evidențiat simptome neurotoxice dependente de doza administrată. În cazul rozătoarelor, dozele ridicate au condus la modificări morfopatologice ale motoneuronilor spinali și ale sistemului nervos periferic. Modificări morfopatologice dependente de doza administrată au fost constatate și la nivelul organelor parenchimatoase.

Într-un studiu privind utilizarea pe termen lung a unor doze ridicate de nitroxolină pe șobolani au fost raportate cazuri de cataractă. Acest efect nu a fost însă observat în cazul altor studii pe specii diferite de animale.

Testele *in vitro* și *in vivo* privind genotoxicitatea au fost negative.

Nu sunt disponibile date privind examinarea pe termen lung a acțiunii carcinogene a nitroxolinei.

Nu au fost realizate studii experimentale relevante la animale privind toxicitatea nitroxolinei asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei
Ceară galbenă de albine
Ulei de soia hidrogenat
Ulei de soia parțial hidrogenat
Trigliceride cu lanț mediu
Lecitină
Etilvanilină
4-methoxi acetofenona

Exteriorul capsulei
Gelatină
Glicerol 85% (E 422)
Dioxid de titan (E 171)
Ponceau 4R (E 124)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25⁰C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din folie Al/PVC a 10 capsule moi.
Cutie cu 3 blistere din folie Al/PVC a câte 10 capsule moi.
Cutie cu 9 blistere din folie Al/PVC a câte 10 capsule moi.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nitroxolina, de culoare galbenă, este excretată prin urină. Aceasta poate determina o colorare netoxică a hainelor care dispare prin spălare normală. Nu este indicată utilizarea hainelor sintetice în timpul tratamentului cu Nitroxolină-MIP.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13379/2020/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizării: Iulie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2020