

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nitrofurantoin Pharmevid 100 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 100 mg kapsula obsahuje 100 mg nitrofurantoínu (v makrokryštalickej forme).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 100 mg kapsula obsahuje 207,0 mg laktózy (ako monohydrát laktózy)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Kapsula, tvrdá (tvrdá kapsula)

100 mg: tvrdá želatínová kapsula veľkosti 1 so žltým uzáverom a žltým telom s dĺžkou približne 19 mm a priemerom 7 mm, obsahujúca žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nitrofurantoin Pharmevid je indikovaný pri infekciách močových ciest spôsobených mikroorganizmami citlivými na nitrofurantoín (pozri časť 5.1).

- Pri akútnych nekomplikovaných infekciách dolných močových ciest;
- Na krátkodobú profylaxiu po chirurgických zákrokoch, transuretrálnych intervenciách, katetrizácii, cystoskopii a zavedenom katétri;
- Na dlhodobú liečbu infekcií močových ciest do 6 mesiacov; dlhšie ako 6 mesiacov len ak prínosy jednoznačne prevažujú nad možnými rizikami. Vzhľadom na nežiaduce účinky sa má dlhodobá liečba používať len vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna vhodná alternatíva (pozri časť 4.4).

Nitrofurantoin Pharmevid je indikovaný u dospelých a detí (vo veku nad 5 rokov).
Je potrebné zvážiť oficiálne usmernenia o vhodnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba akútnych nekomplikovaných infekcií dolných močových ciest

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov: jedna 50 mg kapsula 4-krát denne.

Všeobecné použitie: 5 až 7 dní alebo najmenej 3 dni po tom, čo v moči nie je detekovateľná infekcia.

U dievčat vo veku od 5 do 12 rokov: zvyčajná dávka je 3 mg/kg telesnej hmotnosti až do maximálnej dávky 6 mg/kg telesnej hmotnosti denne rozdelená do 4 dávok; počas 7 dní alebo najmenej 3 dni po tom, čo v moči nie je detekovateľná infekcia.

Táto lieková forma (kapsuly) nemusí byť vhodná na použitie u detí v tejto vekovej skupine.

Krátkodobá profylaxia pri operácii močových ciest

Dospelí a deti od 12 rokov: 50 mg 4-krát denne v deň operácie a 3 dni po nej.

Dlhodobá liečba infekcií močových ciest

Dospelí a deti od 12 rokov: 50 až 100 mg raz denne, zvyčajne večer pred spaním.

Pediatrická populácia

U pediatrickej populácie je potrebné zvážiť použitie iných liekových foriem, napr. suspenzie nitrofurantoinu.

Starší ľudia

Za predpokladu, že nie je prítomná významná porucha funkcie obličiek, pri ktorej je nitrofurantoin kontraindikovaný, má byť dávkovanie rovnaké ako u bežného dospelého. Pozrite si opatrenia a riziká pre starších pacientov spojené s dlhodobou liečbou (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie obličiek

Pacient s poruchou funkcie obličiek bude počas liečby nitrofurantoinom vyžadovať monitorovanie funkcie obličiek. U pacientov vrátane starších pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek môže byť potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.8).

Nitrofurantoin sa môže s opatnosťou používať ako krátkodobá liečba len na liečbu nekomplikovanej infekcie dolných močových ciest v individuálnych prípadoch s eGFR medzi 30-44 ml/min na liečbu rezistentných patogénov, ak sa očakáva, že prínosy prevážia nad rizikami.

Nitrofurantoin sa nesmie podávať pacientom s klírensom kreatinínu < 45 ml/min (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Nitrofurantoin sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene, najmä starší pacienti na dlhodobej liečbe nitrofurantoinom môžu vyžadovať monitorovanie (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tento liek sa má vždy užívať s jedlom alebo mliekom. Užívanie Nitrofurantoinu Pharmevid s jedlom zlepšuje vstrebávanie a je dôležité pre optimálnu účinnosť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné nitrofurány alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Pacienti s poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) menej ako 45 ml/min)
- Deficit G6PD
- Akútna porfýria
- U dojčiat mladších ako tri mesiace, ako aj u tehotných žien v termíne pôrodu (počas pôrodu) z dôvodu teoretickej možnosti vzniku hemolytickej anémie u plodu alebo u novorodenca v dôsledku nezrelého enzýmového systému erytrocytov
- Pacienti, ktorí mali v minulosti pľúcnu alebo pečennú reakciu inú ako periférnu neuropatiu po použití nitrofurantoinu alebo iných nitrofuránov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dlhodobé používanie Nitrofurantoinu Pharmevid sa neodporúča. Počas liečby nitrofurantoinom sa môžu vyskytnúť pľúcne a pečenné komplikácie, ktoré môžu byť život ohrozujúce (pozri časť 4.8). Ak sa tak stane, liečba sa má okamžite ukončiť a majú sa prijať potrebné opatrenia.

Pľúcne reakcie

U pacientov liečených nitrofurantoinom boli pozorované akútne, subakútne a chronické pľúcne reakcie. Ak sa tieto reakcie vyskytnú, podávanie nitrofurantoinu sa musí okamžite ukončiť.

Chronické pľúcne reakcie (vrátane pľúcnej fibrózy a difúznej intersticiálnej pneumonitídy) sa môžu vyvinúť nebadane a môžu sa bežne vyskytovať u starších pacientov. Dôsledné sledovanie stavu pľúc pacientov, ktorí dostávajú dlhodobú liečbu, je opodstatnené (najmä u starších pacientov).

Hepatotoxicita

Zriedkavo sa vyskytujú hepatálne reakcie vrátane hepatitídy, autoimunitnej hepatitídy, cholestatickej žltacky, chronickej aktívnej hepatitídy a hepatickej nekrózy. Boli hlásené prípady úmrtí. Nástup chronickej aktívnej hepatitídy môže byť skrytý a preto sa u pacientov majú pravidelne monitorovať zmeny v biochemických vyšetreniach, ktoré môžu naznačovať poškodenie pečene. V prípade výskytu hepatitídy je potrebné ihneď prerušiť podávanie lieku a prijať vhodné opatrenia.

Existujúce ochorenia môžu maskovať pľúcne a hepatálne nežiaduce účinky. Opatrne treba postupovať, ak sa nitrofurantoin používa u pacientov s pľúcnymi ochoreniami, poruchou funkcie pečene, neurologickými poruchami a alergickou diatézou.

Neuropatia

Periférna neuropatia, ktorá sa môže stať závažnou alebo nezvratnou, sa vyskytla (zvyčajne do dvoch mesiacov) a môže sa stať život ohrozujúcou. Preto sa má liečba prerušiť pri prvých príznakoch nervového postihnutia (paréztézia, slabosť). Stavby ako renálna insuficiencia, anémia, diabetes mellitus, alkoholizmus, porucha elektrolytov, nedostatok vitamínu B (najmä nedostatok folátov) a stavby vyčerpania zvyšujú riziko vzniku periférnej neuropatie.

Laboratórne testy

Moč môže byť po užití nitrofurantoinu sfarbený žltou alebo hnedo. Pacienti užívajúci nitrofurantoin môžu mať falošne pozitívne testy na glukózu v moči (ak sa testuje na prítomnosť látok redukujúcich moč).

Nitrofurantoin môže ovplyvniť niektoré laboratórne testy. Falošne pozitívne výsledky alebo nesprávne vysoké hodnoty sa môžu vyskytnúť pri testoch na glukózu v moči, ktoré sú založené na redukcii síranu meďnatého, ako sú Benediktovo činidlo a Clinitest (Ames). Pri teste Clinistix však nedochádza k žiadnej interferencii.

Hematologické účinky

Nitrofurantoin Pharmevid sa má vysadiť, ak sa u osôb s podozrením na deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy vyskytne hemolýza (desať percent jedincov afrokaribského pôvodu s tmavou farbou pleti a malé percento etnických skupín pochádzajúcich zo Stredomoria, Blízkeho východu alebo západnej Ázie trpí deficitom G6PD).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, intolerancie galaktózy, galaktózie alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na nitrofurantoin:

- Potraviny alebo lieky, ktoré spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka, zvyšujú biologickú dostupnosť nitrofurantoinu, pravdepodobne v dôsledku lepšieho rozpúšťania v žalúdočnej šťave.

- Inhibítory karboanhydrázy a alkalizujúce látky môžu znížiť antibakteriálnu aktivitu nitrofurantoínu.
- Trisilikát horečnatý podávaný spolu s nitrofurantoínom znižuje absorpciu nitrofurantoínu.
- Medzi chinolónmi a nitrofurantoínom môže existovať antagonizmus: súbežná liečba sa neodporúča.
- Probenecid a sulfinpyrazón môžu znížiť renálny klírens nitrofurantoínu.

Keďže nitrofurantoín patrí do skupiny antibakteriálnych látok, bude mať tieto výsledné interakcie:
- Vakcína proti brušnému týfusu (perorálna): antibakteriálne látky spôsobujú, že perorálna vakcína proti brušnému týfusu nie je účinná.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien nepoukazujú na teratogenitu ani fetálnu/neonatálnu toxicitu. Štúdie na zvieratách preukázali toxické účinky (pozri časť 5.3). Nitrofurantoín sa môže používať počas gravidity, ak ho predpíše lekár.

Nitrofurantoín je však kontraindikovaný u tehotných žien počas pôrodu, kvôli možnému riziku hemolýzy nezrelých červených krviniek dieťaťa, pozri časť 4.3.

Dojčenie

Nitrofurantoín sa v ľudskom mlieku zistil v stopových množstvách. Nitrofurantoín sa môže používať počas dojčenia. Vyhnite sa dojčeniu dieťaťa mladšieho ako jeden mesiac alebo dieťaťa, o ktorom je známe alebo existuje podozrenie, že má akýkoľvek deficit erytrocytových enzýmov (vrátane deficitu G6PD).

Fertilita

U mužov sa pri supratherapeutických dávkach pozorovalo prechodné zastavenie spermatogenézy a znížený počet spermíí. Klinické dávky nie sú spojené s mužskou neplodnosťou. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovala znížená fertilita. U potkanov sa pri vysokých dávkach pozorovalo dočasné zastavenie spermatogenézy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nitrofurantoín môže spôsobiť závraty a ospalosť. V prípade, že sa takéto príznaky vyskytnú, pacient nemá viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje, kým príznaky nezmiznú.

4.8 Nežiaduce účinky

Hlásené nežiaduce reakcie na nitrofurantoín sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov. Frekvencia nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy			sialoadenitída
Poruchy krvi a lymfatického systému		agranulocytóza, eozinofília, leukopénia, granulocytopénia, trombocytopénia, aplastická anémia a megaloblastická	

		anémia ¹	
Poruchy imunitného systému		exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm)	makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, urtikária, angioedém, lupus-like syndróm (spojený s pľúcnymi reakciami), anafylaktické reakcie, DRESS syndróm, kožná vaskulitída
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia	
Psychické poruchy ²			depresia, eufória, zmätenosť, psychotické reakcie, bolesť hlavy ²
Poruchy nervového systému	idiopatická intrakraniálna hypertenzia		periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia, zápal zrakového nervu, nystagmus, závraty, ospalosť
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		obehový kolaps a cyanóza.	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			akútne pľúcne reakcie ³ vrátane horúčky, zimnice ⁴ , bolesti na hrudníku, dýchavičnosti, kašľa, pľúcnej infiltrácie s konsolidáciou alebo pleurálnym výpotkom ⁵ a eozinofiliou; subakútne pľúcne reakcie vrátane horúčky a eozinofíliou; chronické pľúcne reakcie vrátane horúčky, zimnice, kašľa a dýchavičnosti
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nausea	vracanie, bolesť brucha, hnačka, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		cholestatická žltáčka a chronická hepatitída ⁷	autoimúnna hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	krátkodobá alopecia		kožná vaskulitída
Poruchy obličiek a močových ciest	superinfekcie spôsobené hubami		intersticiálna nefritída

	alebo rezistentnými mikroorganizmami (napr. Pseudomonas)		
Vrodené, familiárne a genetické poruchy		hemolytická anémia / anémia zapríčinená nedostatočnou aktivitou glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy (G6PD)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			asténia, artralgia

¹ Liečba má byť prerušená, pokým sa krvný obraz nevráti do normálu.

² Liečba sa má prerušiť pri prvom príznaku neurologických a/alebo psychologických nežiaducich účinkov.

³ Ak sa vyskytne ktorákoľvek z nasledujúcich respiračných reakcií, tento liek sa má vysadiť.

⁴ Akútne pľúcne reakcie sa zvyčajne vyskytujú počas prvého týždňa liečby a sú reverzibilné po prerušení liečby.

⁵ Preukázané RTG vyšetrením.

⁶ Chronické pľúcne reakcie sú zriedkavé u pacientov, ktorí dostávajú nepretržitú liečbu počas 6 mesiacov alebo dlhšie, a sú častejšie u starších pacientov.

⁷ Boli hlásené úmrtia. Cholestatická žltka je vo všeobecnosti spojená s krátkodobou liečbou (zvyčajne do 2 týždňov). Chronická aktívna hepatitída, ktorá príležitostne vedie k nekróze, je vo všeobecnosti spojená s dlhodobou liečbou (zvyčajne 6 mesiacov). Liečba sa má prerušiť pri prvom príznaku hepatotoxicity. Pozri časť 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Príznaky a prejavy predávkovania zahŕňajú podráždenie žalúdka, nevoľnosť a vracanie.

Manažment

Nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade nedávneho užitia však možno nitrofurantoin hemodialyzovať. Štandardnou liečbou je vyvolanie vracania alebo gastrická laváž do jednej hodiny po užití. Odporúča sa monitorovanie celkového krvného obrazu, funkčných testov pečene a pľúcnych funkčných testov. Je potrebné udržiavať vysoký príjem tekutín, aby sa podporilo vylučovanie tohto lieku močom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, iné antibakteriálne liečivá, nitrofuránové deriváty

ATC kód: J01XE01

Mechanizmus účinku

Nitrofurantoín patrí do skupiny nitrofuránov. Terapeutické koncentrácie sa dosahujú iba v moči. Antibakteriálna aktivita nitrofurantoínu je najvyššia v kyslom moči a hodnoty pH nad 8 môžu spôsobiť stratu jeho účinku. Presný mechanizmus účinku nie je známy. Je popísaných niekoľko mechanizmov účinku. Nitrofurantoín inhibuje množstvo bakteriálnych enzýmov. Inhibuje tiež bakteriálne ribozomálne proteíny a tým spôsobuje úplnú inhibíciu syntézy bakteriálnych proteínov.

Nitrofurantoín môže tiež spôsobiť poškodenie DNA.

Rezistencia

Počas liečby nitrofurantoínom sa zriedkavo vyvinie rezistencia, pravdepodobne preto, že nitrofurantoín má rôzne spôsoby účinku. V prípade dlhodobej liečby sa môže vyskytnúť rezistencia. Plazmidom kódovaná rezistencia bola hlásená u *Escherichia coli*. Medzi črevnými baktériami produkujúcimi ESBL bola pozorovaná znížená citlivosť. Rezistencia môže byť spôsobená stratou nitrofuránových reduktáz, ktoré vytvárajú aktívne medziprodukty.

Klinické hraničné hodnoty (Breakpoints)

Klinické hraničné hodnoty (breakpoints) určené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) sú uvedené nižšie.

<i>Aerococcus sanguinicola</i> a <i>A. urinae</i> (len nekomplikované infekcie močových ciest)	C ≤ 16, R > 16 mg/L
<i>S. saprophyticus</i> (len nekomplikované infekcie močových ciest)	C ≤ 64, R > 64 mg/L
<i>E. faecalis</i> (len nekomplikované infekcie močových ciest)	C ≤ 64, R > 64 mg/L
<i>S. agalactiae</i> (streptokoky skupiny B) (len nekomplikované infekcie močových ciest)	C ≤ 64, R > 64 mg/L
<i>E. coli</i> (len nekomplikované infekcie močových ciest)	C ≤ 64, R > 64 mg/L

Viac informácií o minimálnej inhibičnej koncentrácii (MIC) nájdete na

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Nasledujúce zoznamy obsahujú prehľad relevantných mikroorganizmov pre danú indikáciu:

Zvyčajne citlivé druhy:

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus saprophyticus

Enterococcus faecalis

Escherichia coli

Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia:

Citrobacter spp

Enterobacter spp

Klebsiella spp

Inherentne rezistentné mikroorganizmy:

Proteus spp

Pseudomonas spp

Serratia spp

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Každá kapsula obsahuje makrokryštalický nitrofurantoín, ktorý sa rozpúšťa a absorbuje pomalšie ako mikrokryštalý nitrofurantoínu. Nitrofurantoín sa rýchlo absorbuje v hornej časti tenkého čreva. Užitie s jedlom alebo mliekom zvyšuje absorpciu. Plazmatické koncentrácie sú pri terapeutických dávkach nízke, s maximálnymi hodnotami zvyčajne nižšími ako 1 µg/ml.

Distribúcia

60 až 77 % nitrofurantoínu je voľne viazaných na plazmatický albumín. Distribúcia prebieha cez intracelulárne a extracelulárne zložky tkaniva. Malé množstvá nitrofurantoínu môžu prechádzať placentou.

Biotransformácia

Približne 60 % podanej dávky nitrofurantoínu sa primárne metabolizuje enzymatickou cestou na mikrobiologicky neaktívne aminofurány, ktoré môžu spôsobiť zmenu farby moču.

Eliminácia

Polčas rozpadu v krvi alebo plazme sa odhaduje na približne 60 minút. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a priemernou dávkou sú priemerné hodnoty 50 až 200 mikrogramov/ml nitrofurantoínu v moči.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách ukázali, že podávanie nitrofurantoínu vedie k degeneratívnym zmenám vo vaječníkoch a semenníkoch hlodavcov, a to pri dávkach nižších ako sú dávky bežne používané v klinických podmienkach (prepočítané na jednotky telesného povrchu).

Liečba nitrofurantoínom počas gravidity u hlodavcov preukázala embryotoxickú vrátane zníženia rastu a zníženia životaschopnosti.

V štúdiu embryofetálneho vývoja potkanov sa v skupine s dávkou 20 mg/kg telesnej hmotnosti denne zistil zvýšený počet resorpcií, znížená telesná hmotnosť živých mláďat pri narodení a na 4. deň po narodení a znížená životaschopnosť mláďat na 4. deň po narodení, čo viedlo k NOAEL 10 mg/kg/deň pre embryotoxické účinky.

Nitrofurantoín spôsobil jasný toxický účinok na spermatogézu u potkanov pri dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti denne a vyššej. Pri vyšších dávkach došlo k degenerácii/atrofii vaječníkov.

Nitrofurantoín je mutagénny *in vitro* aj *in vivo*.

Dlhodobé štúdie karcinogenity preukázali výskyt nádorov u samíc myši (vaječníky) a slabý účinok u samcov potkanov (kosti a obličky).

Aj keď tieto zistenia nemajú klinický význam, nitrofurantoín by sa mal používať na dlhodobú liečbu len vtedy, ak nie sú k dispozícii žiadne terapeutické alternatívy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kukurličný škrob
monohydrát laktózy
mastenec (E553b)

100 mg tvrdé kapsuly

Telo a uzáver

oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
želatína

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blistrová fólia obsahujúca 20 alebo 30 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmevid s.r.o.
Kremnická 26
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0296/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024