

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

NINUR 50 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg nitrofurantoina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

NINUR 50 mg tvrde kapsule sadrže 0,069 mg boje tartrazin (E102).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

NINUR 50 mg tvrde kapsule su svijetlo zelene – tamnozeleno boje koje sadrže žuti homogeni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nitrofurantoin se koristi u liječenju i profilaksi akutnih i rekurentnih, nekompliciranih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava i pijelitisa bilo spontanog ili nakon kirurških zahvata.

Nitrofurantoin je posebno indiciran u liječenju infekcija koje uzrokuju osjetljivi sojevi sljedećih mikroorganizama: *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Citrobacter*, *Klebsiella* i *Enterobacter*.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Akutne, nekomplicirane infekcije mokraćnog sustava

50 mg četiri puta na dan kroz 7 dana.

Teške kronične rekurentne infekcije

100 mg četiri puta na dan kroz 7 dana.

Dugotrajna supresivna terapija

50 do 100 mg jedanput na dan.

Profilaktička terapija kod kirurških zahvata

50 mg četiri puta na dan kroz cijelo vrijeme trajanja zahvata te 3 dana nakon zahvata.

Oštećenje funkcije bubrega

Nitrofurantoin je kontraindiciran u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega uz procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manju od 45 ml/minuti (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Starija populacija

Ukoliko funkcija bubrega nije značajno oštećena tada se mogu primijeniti doze za odrasle.

Pedijatrijska populacija

Akutne, nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava

3 mg/kg tjelesne mase na dan podijeljeno na četiri pojedinačne doze kroz 7 dana.

Supresivna terapija

1 mg/kg tjelesne mase jedanput na dan.

NINUR 50 mg tvrde kapsule su kontraindicirane u dojenčadi mlađe od 3 mjeseca (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Način primjene

NINUR 50 mg tvrde kapsule se primjenjuju peroralno.

4.3. Kontraindikacije

Nitrofurantoin se ne smije primjenjivati u:

- bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnika preosjetljivih na ostale lijekove iz skupine nitrofurana
- bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega uz eGFR manji od 45 ml/minuti.
- bolesnika s deficijencijom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G-6-PD) (vidjeti dio 4.6.)
- akutnoj porfiriji
- dojenčadi mlađe od 3 mjeseca te trudnica u terminu poroda (tijekom trudova i poroda) zbog teoretske mogućnosti pojave hemolitičke anemije u fetusa ili u novorođenčeta uslijed nezrelosti enzimskih sustava unutar eritrocita.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nitrofurantoin nije učinkovit u liječenju infekcija bubrežnog parenhima kod unilateralno oštećene funkcije bubrega. U slučajevima rekurentnih i teških infekcija prvo treba isključiti moguće uzroke koji se trebaju liječiti kirurškim zahvatom.

Nitrofurantoin se može uz oprez primjenjivati pri eGFR između 30-44 ml/min samo tijekom kratkotrajne terapije u pojedinim slučajevima nekomplikiranih urinarnih infekcija uzrokovanim rezistentnim patogenima kada očekivana korist nadmašuje rizik od primjene lijeka.

Nitrofurantoin se mora primijeniti s oprezom u bolesnika s bolestima pluća, poremećajem funkcije jetre, poremećajem živčanog sustava i alergijskom dijatezom jer ova i druga postojeća stanja mogu prikriti znakove nuspojava na ovaj lijek.

Tijekom primjene ovog lijeka zabilježena je periferna neuropatija i sklonost prema perifernoj neuropatiji koja može postati teška ili ireverzibilna, te ovo stanje može biti i opasno po život. Stoga se liječenje mora prekinuti kod prvih znakova živčanog poremećaja (parestezije).

Nitrofurantoin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s anemijom, dijabetes melitusom, neravnotežom elektrolita te bolesnika u stanjima iscrpljenosti i nedostatkom vitamina B (posebno folata). Zabilježene su akutne, subakutne i kronične plućne reakcije u bolesnika liječenih s nitrofurantoinom. U slučaju pojave takvih reakcija, terapiju ovim lijekom treba odmah prekinuti.

Moguća je pojava kroničnih plućnih reakcija (uključujući plućnu fibrozu i difuzni intersticijski pneumonitis), koje se mogu razvijati podmuklo i češće su u starijih bolesnika. Zbog toga je nužno pažljivo praćenje plućnog stanja u bolesnika na dugotrajnoj terapiji (pogotovo starijih bolesnika).

Bolesnike treba također pažljivo pratiti kako bi se uočili prvi znakovi hepatitisa (posebno kod dugotrajne terapije).

Hepatotoksičnost

Jetrene reakcije, uključujući hepatitis, autoimuni hepatitis, kolestatsku žuticu, kronični aktivni hepatitis i nekrozu jetre, rijetko se javljaju. Zabilježeni su smrtni slučajevi. Nastup kroničnog aktivnog hepatitisa može biti neprimjetan pa bolesnike treba periodično pratiti radi uočavanja promjena u biokemijskim pretragama koje bi ukazivale na oštećenje jetre. Ako se pojavi hepatitis, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i poduzeti odgovarajuće mjere.

Mokraća može biti žute ili smeđe boje nakon uzimanja nitrofurantoina.

U bolesnika koji uzimaju nitrofurantoin česta je pojava lažno pozitivnog nalaza glukoze u mokraći (ako se vrši pretraga na reducirajuće tvari).

Potrebno je odmah prekinuti terapiju kod prvih znakova hemolize u bolesnika u kojih se sumnja na deficit enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G-6-PD).

Gastrointestinalne nuspojave mogu se umanjiti uzimanjem lijeka s hranom, mlijekom ili prilagodbom doze nitrofurantoina.

Kod dugotrajne terapije potrebno je pažljivo pratiti zdravstveno stanje bolesnika kako bi se uočili znakovi hepatitisa, plućnih simptoma ili drugi znakovi toksičnosti lijeka.

Potrebno je prekinuti terapiju nitrofurantoinom ukoliko dođe do pojave neobjašnjivih plućnih, jetrenih, hematoloških ili neuroloških simptoma.

NINUR 50 mg tvrde kapsule sadrže boju tartrazin (E102) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zabilježene su sljedeće interakcije:

- povećana apsorpcija s hranom ili tvarima koje usporavaju pražnjenje želuca
- smanjena apsorpcija s magnezijevim trisilikatom
- probenecid i sulfpirazon smanjuju izlučivanje nitrofurantoina putem bubrega
- alkalizacija mokraće i inhibitori karboanhidraze smanjuju antibakterijski učinak nitrofurantoina
- antagonizam s kinolonskim antibioticima (smanjuju antibakterijsku učinkovitost nitrofurantoina)
- interferencija s nekim testovima za određivanje glukoze u mokraći.

Budući da nitrofurantoin pripada skupini antimikrobnih tvari, za posljedicu ima i sljedeću interakciju:

- cjepivo protiv tifusa (oralno): antimikrobnici inaktiviraju oralno cjepivo protiv tifusa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak nitrofurantoina. Nitrofurantoin se nalazi u širokoj kliničkoj primjeni više od 60 godina te je dobro dokumentirana prikladnost njegove primjene u trudnoći. Međutim treba imati na umu da nuspojave koje se mogu javiti u trudnica mogu imati neželjene učinke na tijek trudnoće. Lijek se stoga mora primjenjivati u najmanjoj mogućoj učinkovitoj dozi za određenu indikaciju, isključivo nakon pažljive procjene.

Nitrofurantoin je kontraindiciran u dojenčadi mlađe od 3 mjeseca i u trudnica za vrijeme trajanja trudova i poroda, zbog mogućeg rizika od pojave hemolize nezrelih eritrocita u dojenčadi.

Dojenje

Nitrofurantoin je prisutan u majčinom mlijeku u tragovima te je potrebno privremeno izbjegavati dojenje ako se zna ili se sumnja da u dojenčeta postoji deficit u enzimskom sustavu eritrocita (uključujući deficit G-6-PD).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nitrofurantoin može uzrokovati omaglicu i pospanost, stoga bolesnik ne smije voziti ili raditi sa strojevima ukoliko primijeti navedene nuspojave.

4.8. Nuspojave

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Zabilježene su agranulocitoza, leukopenija, granulocitopenija, hemolitička anemija, trombocitopenija, megaloblastična anemija, hemolitička anemija zbog nedostatka glukoza-6-fosfat dehidrogenaze te eozinofilija. Rijetko je zabilježena i aplastična anemija. U najvećem broju slučajeva do normalizacije krvne slike dolazi nakon prekida terapije.

Poremećaji imunološkog sustava

Zabilježene su alergijske kožne reakcije koje se pojavljuju kao angioneurotski edem, makulopapularne, eritematozne ili ekcematozne kožne promjene, urtikarija, kožni osip i svrbež, kutani vaskulitis (učestalost – nepoznato).

Zabilježen je sindrom sličan lupusu koji je povezan s plućnim reakcijama na nitrofurantoin.

Također su rijetko zabilježeni slučajevi ekfolijativnog dermatitisa i erythema multiforme (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom).

Druge zabilježene reakcije preosjetljivosti uključuju anafilaksiju, sijaloadenitis, pankreatitis, vrućicu uzrokovanu lijekom i artralgijsku.

Poremećaji živčanog sustava

Periferna neuropatija (uključujući optički neuritis) sa senzoričkim ili motoričkim simptomima, koji mogu postati teški ili ireverzibilni, nisu često zabilježeni. Manje učestale reakcije za koje nije ustanovljen uzročno-posljedični odnos uključuju depresiju, euforiju, konfuziju, psihotične reakcije, nistagmus, vrtoglavicu, omaglicu, asteniju, glavobolju i omamljenost. Liječenje treba prekinuti kod prvih znakova poremećaja živčanog sustava.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Ukoliko dođe do pojave nekih od ispod navedenih poremećaja dišnog sustava, primjenu ovog lijeka treba prekinuti.

Akutne plućne reakcije obično se javljaju unutar prvog tjedna liječenja te su reverzibilne uz istovremeni prekid terapije ovim lijekom. Ove reakcije obično prati vrućica, zimica, kašalj, bol u prsima, dispneja,

plućna infiltracija s konsolidacijom ili pleuralnim izljevom vidljivim na RTG snimci pluća te eozinofilija. U subakutnim plućnim reakcijama pojava vrućice i eozinofilije je manje učestala u odnosu na akutne reakcije.

Kronične plućne reakcije javljaju se rijetko u bolesnika koji su primali kontinuiranu terapiju tijekom šest ili više mjeseci te su češće u starijih bolesnika. Zabilježene su promjene EKG-a povezane s plućnim reakcijama.

Manji simptomi poput vrućice, zimice, kašlja i dispneje mogu postati značajni. Rijetko su zabilježeni kolaps i cijanoza. Težina kroničnih plućnih reakcija te njihovo rješavanje povezano je s duljinom trajanja terapije nakon pojave prvih kliničkih znakova. Stoga je važno što ranije prepoznati simptome. Plućna funkcija može biti trajno oštećena, čak i nakon prekida terapije.

Poremećaji probavnog sustava

Zabilježene su pojave mučnine i anoreksije. Povraćanje, bol u abdomenu i proljev su manje česti poremećaji probavnog sustava.

Poremećaji jetre i žuči

Jetrene reakcije uključujući kolestatsku žuticu i kronični aktivni hepatitis rijetko se javljaju. Može se razviti i autoimuni hepatitis (učestalost – nepoznato). Zabilježeni su i smrtni slučajevi. Kolestatska žutica je obično povezana s kratkotrajnom terapijom (obično do dva tjedna). Kronični aktivni hepatitis, koji katkad može uzrokovati hepatičku nekrozu, povezan je s dugotrajnom terapijom (obično nakon šest mjeseci). Nastup ovih reakcija može biti neprimjetan. Liječenje ovim lijekom treba prekinuti kod prvih znakova hepatotoksičnosti.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Intersticijski nefritis (učestalost – nepoznato).

Drugi poremećaji

Zabilježeni su slučajevi prolazne alopecije i benigne intrakranijalne hipertenzije.

Kao što je slučaj i s drugim antimikrobnim lijekovima, može doći do superinfekcije s rezistentnim mikroorganizmima poput *Pseudomonasa* ili gljivica.

Ove superinfekcije su ograničene na urogenitalni sustav jer na drugim dijelovima tijela ne dolazi do supresije fiziološke flore.

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja uključuju iritaciju želuca, mučninu i povraćanje.

Ne postoji specifičan antidot. Nitrofurantoin se može iz krvotoka ukloniti hemodijalizom.

U slučaju da je lijek uzet neposredno prije javljanja liječniku, potrebno je izazvati povraćanje ili primijeniti ispiranje želuca. Preporučljivo je pratiti krvnu sliku te funkciju jetre i pluća.

Potrebno je uzimanje većih količina tekućine kako bi se ubrzalo izlučivanje lijeka putem mokraće.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: derivati nitrofurana, ATK oznaka: J01XE01.

Nitrofurantoin je antimikrobna tvar širokog spektra djelovanja koja je učinkovita protiv većine uzročnika infekcija mokraćnog sustava. Široki spektar mikroorganizama osjetljivih na baktericidno djelovanje ovog lijeka uključuje uzročnike:

- *Escherichia coli*
- *Enterococcus faecalis*
- *Klebsiella spp.*
- *Enterobacter spp.*
- *Staphylococcus spp.*, npr. *S. Aureus*, *S. Saprophyticus*, *S. Epidermidis*
- *Citrobacter spp.*

Većina sojeva uzročnika *Proteus* i *Serratia* su rezistentni na djelovanje nitrofurantoina. Svi sojevi uzročnika *Pseudomonas* su rezistentni na djelovanje ovog lijeka.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nitrofurantoin kao polusintetska antimikrobna tvar jedna je od 5-nitrofurana čija je posebna karakteristika učinkovitost kod urinarnih infekcija. Ta učinkovitost utemeljena je velikim dijelom i na farmakokinetici nitrofurantoina, osobito njegovoj brznoj i potpunoj ekskreciji putem bubrega.

Nitrofurantoin se na tržištu pojavljuje u dvije kristalne forme, mikrokristalnoj i nešto češće, makrokristalnoj. Kinetička je razlika među njima u tome što se makrokristali sporije apsorbiraju i izlučuju, a i njihova biorasploživost nešto je manja nego kod mikrokristala nitrofurantoina. Razina nitrofurantoina u urinu, međutim, dovoljna je za pun učinak.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene nitrofurantoin se brzo i gotovo u potpunosti (oko 95%) apsorbira i postiže vršne koncentracije u plazmi nakon 1–4 sata. Apsorpcija se povećava, a terapijski učinak nitrofurantoina je dulji pod utjecajem hrane. Učinak hrane je povoljan i u odnosu na gastrointestinalnu toleranciju nitrofurantoina koja se poboljšava. Razina nitrofurantoina u plazmi kod normalnog doziranja ne prelazi 2,0 mg/l.

Distribucija

Nitrofurantoin se brzo raspodjeljuje po organizmu uz volumen raspodjele od samo 0,6 l/kg. Razmjerno u velikoj mjeri veže se na proteine plazme (60–77%). Izlučuje se u majčino mlijeko, pa je utvrđen prosječni omjer između koncentracije u mlijeku i koncentracije u serumu od 6,2:1.

Biotransformacija

U većini tkiva metabolizira se u inaktivne metabolite koji mogu obojiti urin u smeđe. Nitrofurantoin se u tkivima (kao i u jetri i pod utjecajem crijevne flore) reducira u metabolit aminofurantoin.

Eliminacija

Nitrofurantoin se brzo i opsežno izlučuje u urinu, pomoću filtracije kao i tubularne sekrecije. U količini od 40% izlučuje se neizmijenjen tijekom 24 sata, dok se 17% izlučuje u obliku metabolita aminofurantoina. Razine nitrofurantoina u urinu su 15–46 mg/l, što je učinkovito za većinu osjetljivih mikroorganizama oko 6 sati.

Poluvijek eliminacije nitrofurantoina je 0,3–1 sat. Izlučivanje nitrofurantoina u urinu je linearno povezano s klirensom kreatinina pa se može dogoditi da bolesnici s oštećenom glomerularnom funkcijom imaju

koncentraciju lijeka u glomerularnom filtratu ispod terapijske razine, dok je istodobno koncentracija u plazmi na razini sistemske toksičnosti.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zabilježen je karcinogeni učinak nitrofurantoina u ispitivanjima na životinjama. Međutim, podaci iz humanih ispitivanja te široka primjena u ljudi kroz razdoblje od preko 60 godina ne ukazuju na ovu mogućnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

kukuruzni škrob

talk

magnezijev stearat

karmelozanatrij, umrežena

Kapsula:

titanijev dioksid (E171)

tartrazin (E102)

indigo carmine (E132)

želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (2x15) kapsula u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-924085992

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. prosinca 2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. kolovoza 2020.