

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nitrofurantoin Olikla 50 mg tvrdé tobolky
Nitrofurantoin Olikla 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nitrofurantoin Olikla 50 mg
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg makrokystalického nitrofurantoinu.
Nitrofurantoin Olikla 100 mg
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg makrokystalického nitrofurantoinu.

Pomocné látky se známým účinkem

Nitrofurantoin Olikla 50 mg
Jedna tobolka obsahuje 107,35 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).
Nitrofurantoin Olikla 100 mg
Jedna tobolka obsahuje 214,71 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Nitrofurantoin Olikla 50 mg
50mg tvrdá želatinová tobolka velikosti „3“ s potiskem „A9“ na neprůhledném žlutém víčku a neprůhledném bílém těle obsahujícím světle žlutý granulovaný prášek. Délka tobolky je přibližně 15,80 mm.

Nitrofurantoin Olikla 100 mg
100mg tvrdá želatinová tobolka velikosti „2“ s potiskem „A8“ na neprůhledném žlutém víčku a neprůhledném žlutém těle obsahujícím světle žlutý granulovaný prášek. Délka tobolky je přibližně 17,80 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nitrofurantoin Olikla je indikován u dospělých a dospívajících k léčbě akutních nebo profylaxi rekurentních nekomplikovaných infekcí dolních močových cest způsobených mikroorganismy citlivými na nitrofurantoin (viz bod 5.1).

Je třeba se řídit oficiálními pokyny ohledně správného používání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající

Akutní nekomplikované infekce dolních močových cest: 50 mg 4× denně nebo 100 mg 2× denně po dobu 7 dnů.

Profylaxe rekurentních nekomplikovaných infekcí dolních močových cest: 50 mg–100 mg večer před spaním.

Pediatrická populace

Přípravek Nitrofurantoin Olikla není vhodný pro děti mladší 12 let.

Nitrofurantoin je kontraindikován u dětí mladších 3 měsíců (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Pokud není přítomna významná porucha funkce ledvin, při které je nitrofurantoin kontraindikován, má být použito běžné dávkování pro dospělé. Viz opatření a rizika pro starší pacienty spojená s dlouhodobou léčbou (bod 4.8).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin bude během léčby nitrofurantoinem vyžadováno monitorování funkce ledvin, u pacientů včetně starších osob s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin může být nutná úprava dávkování (viz body 4.3, 4.4 a 4.8).

Nitrofurantoin je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce ledvin s eGFR nižší než 45 ml/min (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

Nitrofurantoin má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater, především starší pacienti dlouhodobě léčení nitrofurantoinem mohou vyžadovat sledování (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Má se užívat s potravou nebo s mlékem (např. v době jídla).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné nitrofurany nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s poruchou funkce ledvin s eGFR nižší než 45 ml/min.
- Deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD): Může způsobit hemolýzu u novorozenců, pokud se použije v termínu porodu. V mateřském mléce jsou přítomna pouze malá množství, ale mohou být dostatečná k vyvolání hemolýzy u kojenců s deficitem G6PD.
- Akutní porfyrie.
- U dětí ve věku do tří měsíců a u těhotných žen v termínu porodu (během porodu a těsně před ním) z důvodu teoretické možnosti vzniku hemolytické anémie u plodu nebo u novorozence v důsledku nezralých erytrocytárních enzymových systémů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nitrofurantoin není účinný při léčbě infekcí parenchymu jednostranně nefunkční ledviny. V rekurentních nebo závažných případech je třeba vyloučit chirurgickou příčinu infekce.

Protože již existující stavy mohou maskovat nežádoucí účinky, nitrofurantoin má být používán s opatrností u pacientů s onemocněním plic, poruchou funkce jater, neurologickými poruchami a s alergickou diatézou.

Nitrofurantoin má být používán s opatrností u pacientů s anémií, diabetem mellitem, elektrolytovou dysbalancí, výrazně oslabujícími stavy a nedostatkem vitamínu B (zejména folátu).

Neuropatie

Vyskytla se periferní neuropatie a náchylnost k periferní neuropatii, která se může stát závažnou nebo ireverzibilní a může být život ohrožující. Proto má být léčba přerušena při prvních známkách nervového postižení (parestzie).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin budou vyžadovat odpovídající sledování, protože u nich může při užívání nitrofurantoinu dojít ke zvýšení výskytu plicních nežádoucích účinků, viz body 4.2 a 4.8.

Nitrofurantoin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, viz bod 4.3.

Plicní reakce

U pacientů léčených nitrofurantoinem byly pozorovány akutní, subakutní a chronické plicní reakce. Pokud se tyto reakce objeví, má být podávání nitrofurantoinu okamžitě přerušeno. Akutní plicní reakce se obvykle objevují během prvního týdne léčby a jsou po jejím ukončení reverzibilní. Pokud se objeví některá z následujících respiračních reakcí, je třeba léčbu přerušit. Akutní plicní reakce se obvykle projevují horečkou, zimnicí, kašlem, bolestí na hrudi, dušností, plicní infiltrací s konsolidací nebo pleurálním výpotkem na rentgenovém snímku hrudníku a eozinofilií. Při subakutních plicních reakcích se horečka a eozinofilie vyskytují méně často než v akutní formě.

Chronické plicní reakce (včetně plicní fibrózy a difúzní intersticiální pneumonitidy) se mohou nevyzpytatelně rozvinout a mohou se vyskytnout často u starších pacientů. Vyžaduje se pečlivé sledování stavu plic u pacientů, kteří jsou léčeni dlouhodobě (zejména u starších pacientů).

Vyskytly se změny EKG spojené s plicními reakcemi. Mírné příznaky, jako jsou horečka, zimnice, kašel nebo dušnost, mohou být významné. Kolaps a cyanóza byly hlášeny zřídka. Zdá se, že závažnost chronických plicních reakcí a stupeň jejich vymizení souvisí s délkou léčby po nástupu prvních klinických příznaků. Je důležité tyto příznaky rozpoznat co nejdříve. Funkce plic může být trvale poškozena i po ukončení léčby.

Byl hlášen lupus-like syndrom spojený s plicními reakcemi na nitrofurantoin (viz bod 4.8).

Hematologické účinky

Nitrofurantoin může způsobit hemolýzu u pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (deset procent černošských pacientů a variabilní procento etnických skupin původem ze Středomoří, Blízkého východu a Asie). Hemolýza ustává po vysazení léku. Vyskytla se agranulocytóza, leukopenie, granulocytopenie, hemolytická anémie, trombocytopenie, anémie z nedostatku glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, megaloblastická anémie a eozinofilie. Vzácně byla hlášena aplastická anémie. Po ukončení léčby se krevní obraz obvykle vrátil do normálu.

Průjem spojený s bakterií *Clostridioides difficile* (CDAD)

Gastrointestinální reakce lze minimalizovat užitím léku s jídlem nebo s mlékem nebo úpravou dávky.

Průjem spojený s bakterií *Clostridioides difficile* byl hlášen při užívání téměř všech antibakteriálních látek, včetně nitrofurantoinu, a může mít různou závažnost od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Léčba antibakteriálními přípravky mění normální flóru tlustého střeva, což vede k přemnožení *C. difficile*.

Hepatotoxicita

Vzácně dochází k jaterním reakcím, včetně hepatitidy, autoimunitní hepatitidy, cholestatické žloutenky, chronické aktivní hepatitidy a nekrózy jater. Byla hlášena i úmrtí. Nástup chronické hepatitidy může být nenápadný, pacienti mají být pravidelně monitorováni kvůli změnám biochemických testů, které mohou poškození jater indikovat. Cholestatická žloutenka je obvykle

spojena s krátkodobou léčbou (obvykle do dvou týdnů). Chronická aktivní hepatitida, příležitostně vedoucí k nekróze jater, je obecně spojena s dlouhodobou léčbou (obvykle po šesti měsících). Nástup může být nenápadný. Léčba má být ukončena při prvních příznacích hepatotoxicity. Pokud dojde k výskytu hepatitidy, je třeba ihned ukončit používání léčiva a přijmout příslušná opatření. Vzácně bylo po užívání nitrofurantoinu hlášeno selhání jater (které může být fatální).

Při dlouhodobé léčbě je třeba pacienta pečlivě sledovat, zda se neobjeví hepatitida (nebo poškození jater), plicní nebo neurologické příznaky a jiné známky toxicity. Pokud se objeví jinak neobjasněné plicní, jaterní, hematologické nebo neurologické syndromy, je třeba léčbu nitrofurantoinem přerušit.

Karcinogenita

Existují omezené důkazy o karcinogenních účincích nitrofurantoinu na pokusných zvířatech, ale u lidí nebyla prokázána karcinogenita tohoto léčiva.

Antimikrobiální látky

Stejně jako u jiných antimikrobiálních látek může dojít k superinfekci plísněmi nebo rezistentními organismy, jako je *Pseudomonas*. Ty však zůstávají omezeny na genitourinární trakt, protože k potlačení normální bakteriální flóry jinde v těle nedochází.

Laboratorní testy

Po užití nitrofurantoinu může být moč zbarvena žlutě nebo hnědě. Pacienti užívající nitrofurantoin jsou náchylní k falešně pozitivnímu nálezu glukózy v moči (pokud jsou testováni na přítomnost redukčních látek).

Pomocné látky

Přípravek obsahuje laktózu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpčí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání trikřemičitanu hořečnatého snižuje absorpci nitrofurantoinu.

Urikosurika, jako je probenecid a sulfapyrazon, mohou inhibovat renální tubulární sekreci nitrofurantoinu. Výsledné zvýšení sérových hladin může zvýšit toxicitu. Snížení hladin nitrofurantoinu v moči by mohlo snížit jeho účinnost jako antibakteriálního léčiva močových cest.

Souběžné použití s chinolony se nedoporučuje.

V přítomnosti inhibitorů karboanhydrázy a látek alkalizujících moč může dojít ke snížení antibakteriální aktivity nitrofurantoinu.

V důsledku přítomnosti nitrofurantoinu při testování na přítomnost redukčních látek může dojít k falešně pozitivní reakci na glukózu v moči.

Přítomnost potravy nebo látek zpomalujících vyprazdňování žaludku může mít za následek zvýšenou absorpci nitrofurantoinu.

Jelikož nitrofurantoin patří do skupiny antibakteriálních látek, bude mít následující interakce:
Perorální vakcína proti břišnímu tyfu: antibakteriální látky inaktivují perorální vakcínu proti břišnímu tyfu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nitrofurantoin je kontraindikován u těhotných pacientek v termínu porodu (během porodu a těsně před ním). Stejně jako u všech léků mohou nežádoucí účinky u matky, pokud se vyskytnou, nepříznivě ovlivnit průběh těhotenství. Přípravek má být užíván v nejnižší účinné dávce a pouze po pečlivém zhodnocení přínosů oproti možným rizikům.

Na základě reprodukčních studií na zvířatech a dlouholetých klinických zkušeností u lidí nejsou k dispozici žádné důkazy o teratogenních účincích nitrofurantoinu na plod.

Kojení

Je třeba se dočasně vyhnout kojení dítěte, o kterém je známo, že trpí deficitem erytrocytárních enzymů nebo u kterého existuje podezření na deficit erytrocytárních enzymů (včetně deficitu G6PD), protože nitrofurantoin je ve stopovém množství detekován v mateřském mléce.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nitrofurantoin Olikla má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobit závratě a somnolenci. Pacient má být poučen, že pokud je takto ovlivněn, nemá řídit ani obsluhovat stroje, dokud tyto příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků je uveden níže:

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a následujících frekvencí:

vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$),
není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Není známo	Superinfekce plísněmi nebo rezistentními organismy, jako je <i>Pseudomonas</i> . Ty jsou však omezeny na genitourinární trakt
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné Není známo	Aplastická anémie Agranulocytóza, leukopenie, granulocytopenie, hemolytická anémie, trombocytopenie, anémie v důsledku deficitu G6PD, megaloblastická anémie a eozinofilie
Poruchy imunitního systému	Není známo	Alergické kožní reakce, angioneurotický edém, kožní vaskulitida a anafylaxe
Psychiatrické poruchy	Není známo	Deprese, euforie, zmatenost, psychotické reakce
Poruchy nervového systému	Není známo	Benigní intrakraniální hypertenze, periferní neuropatie včetně optické neuritidy (senzorického nebo motorického postižení), nystagmus, vertigo, závrať, bolest hlavy a somnolence

Srdeční poruchy	Vzácné	Kolaps a cyanóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Trvalé poškození plicních funkcí, plicní fibróza; možná souvislost s lupus-like syndromem Akutní plicní reakce, subakutní plicní reakce*, chronické plicní reakce, obliterující bronchiolitida, organizující se pneumonie, kašel, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Není známo	Sialoadenitida, pankreatitida, nauzea, anorexie, zvracení, bolest břicha a průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné Není známo	Selhání jater (které může být fatální) Cholestatická žloutenka, aktivní hepatitida (byly hlášeny případy úmrtí), nekróza jater, autoimunitní hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Přechodná alopecie, exfoliativní dermatitida a erythema multiforme (včetně Stevensova–Johnsonova syndromu), makulopapulózní, erytematózní nebo ekzematózní erupce, kopřivka, vyrážka a pruritus. Lupus-like syndrom spojený s plicní reakcí. Léková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom)
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Intersticiální nefritida, žluté nebo hnědé zbarvení moči
Vrozené, familiární a genetické vady	Není známo	Akutní porfyrie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Astenie, horečka, zimnice, léková horečka a artralgie
Vyšetření	Není známo	Falešně pozitivní nález glukózy v moči

* Akutní plicní reakce se obvykle objevují během prvního týdne léčby a jsou reverzibilní po ukončení léčby. Akutní plicní reakce se obvykle projevují horečkou, zimnicí, kašlem, bolestí na hrudi, dyspnoí, plicní infiltrací s konsolidací nebo pleurálním výpotkem na rentgenovém snímku hrudníku a eozinofilií. Při subakutních plicních reakcích se horečka a eozinofilie vyskytují méně často než v akutní formě. Chronické plicní reakce se vzácně vyskytují u pacientů, kteří dostávali léčbu nepřetržitě po dobu 6 měsíců nebo déle, a častěji se vyskytují u starších pacientů. Vyskytly se změny EKG, které souvisejí s plicními reakcemi.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Známky a příznaky předávkování zahrnují podráždění žaludku, nauzeu a zvracení.

Léčba

Není známo žádné specifické antidotum. Nitrofurantoin však může být v případě nedávného požití hemodialyzován. Standardní léčba zahrnuje vyvolání zvracení nebo výplach žaludku v případě nedávného požití. Doporučuje se sledovat celkový krevní obraz, funkce jater a plicní funkce. Pro podporu vylučování léčiva močí má být udržován vysoký příjem tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antibakteriální léčiva; nitrofuranové deriváty

ATC kód: J01XE01

Mechanismus účinku

Nitrofurantoin je širokospektrá antibakteriální látka, aktivní proti většině patogenů močového traktu. Mechanismus účinku nitrofurantoinu je založen na redukci na reaktivní meziprodukty. Ty inhibují enzymy zapojené do energetického metabolismu, např. v Krebsově cyklu, a narušují tak přísun energie pro normální růst a fungování bakterií. Rovněž se vážou na různá místa bakteriálních ribozomálních proteinů, což vede k narušení syntézy bakteriálních proteinů. Přenos rezistence na nitrofurantoin je vzácný jev. Zkřížená rezistence k antibiotikům a sulfonamidům nevzniká.

Široké spektrum organismů citlivých na baktericidní aktivitu nitrofurantoinu zahrnuje:

Escherichia coli

Enterococcus faecalis

Klebsiella spp.

Enterobacter spp.

Staphylococcus spp., např. *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*

Citrobacter spp.

Většina klinicky běžných močových patogenů je na nitrofurantoin citlivá.

Většina kmenů *Proteus* a *Serratia* je rezistentní. Všechny kmeny *Pseudomonas* jsou rezistentní.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti nitrofurantoinu tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Nitrofurantoin se snadno vstřebává v horní části gastrointestinálního traktu. Příjem s jídlem nebo s mlékem zvyšuje absorpci.

Distribuce

Nitrofurantoin je dobře rozpustný v moči, ale jeho plazmatické koncentrace jsou nízké a maximální hladiny jsou obvykle nižší než 1 µg/ml.

Biotransformace

Nitrofurantoin je volně vázán na plazmatický albumin (60–70 %). Molekula se snadno distribuuje do intracelulárních i extracelulárních kompartmentů. Významné tkáňové koncentrace se však

neočekávají, protože léčivo je rychle vylučováno a snadno degradováno tkáňovými enzymy. Lék v malém množství přechází přes placentu.

Eliminace

Eliminační poločas v krvi nebo plazmě po intravenózní injekci je přibližně 20 minut a po perorálním podání makrokryсталů méně než 60 minut. Po jednorázové dávce nitrofurantoinu se v moči během 24 hodin nachází asi 25 % v nezměněné formě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

mastek
kukuřičný škrob
monohydrát laktózy

Tobolka:

želatina
natrium-lauryl-sulfát
žlutý oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)

Potiskový inkoust:

šelak (E 904)
propylenglykol (E 1520)
koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)
černý oxid železitý (E 172)
hydroxid draselný (E 525)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravky Nitrofurantoin Olikla jsou baleny v blistrech z Al fólie s VMCH povrchovou vrstvou (25 mikronů) a bílou neprůhlednou PVC fólií (250 mikronů).

Velikosti balení: 20 nebo 30 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Olikla s.r.o.
Náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Nitrofurantoin Olikla 50 mg: 42/032/22-C
Nitrofurantoin Olikla 100 mg: 42/033/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 6. 2024