

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nostiriazyn 100 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka s řízeným uvolňováním obsahuje 25 mg makrokrytalického nitrofurantoinu a 80,7 mg monohydrátu nitrofurantoinu, odpovídající 75 mg nitrofurantoinu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 73,50 mg laktózy a 34,56 mg sacharózy s kukuřičným škrobem (obsahující 32,84 mg sacharózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním.

Tobolka o délce 19,4 mm a šířce 6,91 mm, s modrým neprůhledným víčkem s bílým inkoustovým potiskem „NTRF“ a žlutým neprůhledným tělem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nostiriazyn je indikován k použití dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 12 let k léčbě akutních nekomplikovaných infekcí dolních močových cest způsobených mikroorganismy citlivými na nitrofurantoin (viz bod 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající ve věku od 12 let

Dospělí a *dospívající* ve věku od 12 let mají užívat 2 tobolky denně: 1 tobolku ráno a 1 tobolku večer (1 tobolku každých 12 hodin).

Obvyklá délka léčby je 7 dní nebo alespoň další 3 dny poté, kdy již není detekovatelná infekce v moči.

Děti ve věku do 12 let

Přípravek Nostiriazyn obsahuje fixní dávku a není vhodný pro děti. Pro malé děti se má zvážit použití jiných na trhu dostupných léčivých přípravků obsahujících nitrofurantoin.

Nitrofurantoin je kontraindikován u novorozenců.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Nostiriazyn se užívá nejlépe s jídlem nebo ihned po jídle nebo s mlékem nebo jogurtem. Tím se zajistí nejvyšší možná biologická dostupnost a optimalizuje se gastrointestinální snášenlivost.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Nostiriazyn je kontraindikován:

- u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 45 ml/min) nebo se zvýšenou sérovou hladinou kreatininu;
- u pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD);
- u pacientů s akutní porfyrií;
- u dětí ve věku do 3 měsíců z důvodu teoretické možnosti hemolytické anemie u plodu nebo u novorozence v důsledku nezralých erytrocytových enzymových systémů;
- u pacientů, kteří měli v minulosti plicní nebo jaterní reakci nebo periferní neuropatii při užívání nitrofurantoinu nebo jiných nitrofuranů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dlouhodobé užívání nitrofurantoinu se nedoporučuje. Během léčby nitrofurantoinem se mohou vyskytnout plicní a jaterní komplikace, které mohou být život ohrožující (viz bod 4.8). V případě výskytu těchto reakcí se má léčba okamžitě ukončit a mají se přijmout nezbytná opatření.

U pacientů léčených furantoinem byly pozorovány akutní, subakutní a chronické plicní reakce. Objeví-li se tyto reakce, musí se podávání nitrofurantoinu okamžitě ukončit.

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

Hepatotoxicita

Pacienty je potřeba pečlivě sledovat pro známky hepatitidy (zvláště při dlouhodobém používání). Zřídka se objevují jaterní reakce včetně hepatitidy, autoimunní hepatitidy, cholestatické žloutenky, chronické aktivní hepatitidy a nekrózy jater. Byla hlášena i úmrtí. Nástup chronické aktivní hepatitidy může být nenápadný, pacienti mají být pravidelně sledováni s ohledem na změny v biochemických testech, které mohou poškození jater indikovat. Pokud se hepatitida objeví, musí být přípravek okamžitě vysazen a musí být přijata příslušná opatření.

Již existující stavy mohou maskovat nežádoucí účinky na plíce a játra. Nitrofurantoin se má používat s opatrností u pacientů s onemocněním plic, poruchou funkce jater, neurologickými poruchami nebo alergickou diatézou.

Během dlouhodobé léčby se mají pacienti sledovat pro jaterní a plicní příznaky nebo jiné známky toxicity. Jestliže se objeví nevysvětlitelné plicní, hepatotoxické, hematologické nebo neurologické příznaky, ukončete léčbu nitrofurantoinem.

Nitrofurantoin není účinný v léčbě parenchymálních infekcí solitární funkční ledviny. Při opakovaných a závažných případech je nutno vyloučit infekci způsobenou chirurgickým výkonem.

Vyskytla se periferní neuropatie, která se může stát závažnou nebo ireverzibilní a může být život ohrožující (obvykle se rozvíjí během 2 měsíců léčby). Proto má být léčba ukončena při prvních známkách nervového postižení (parestezie, slabost). Riziko rozvoje periferní neuropatie zvyšují stavy jako porucha funkce ledvin, anemie, diabetes mellitus, alkoholismus, porucha rovnováhy elektrolytů, nedostatek vitamínu B (zejména nedostatek folátu) nebo stavy vyčerpání.

Po užívání nitrofurantoinu může být moč zbarvena žlutě nebo hnědě.

Pacienti užívající nitrofurantoin jsou náchylní k falešně pozitivnímu nálezu glukózy v moči (pokud jsou testováni na redukční látky).

U pacientů s podezřením na deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy se při známkách hemolýzy má podávání nitrofurantoinu ukončit (deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy trpí 10 % z černošské populace černošských potomků a malé procento středomořské a blízkovýchodní etnické skupiny).

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

Pomocné látky

Přípravek Nostiriazyn obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Nostiriazyn obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na nitrofurantoin:

- Jídlo a látky, které zpomalují vyprazdňování žaludku, zvyšují biologickou dostupnost nitrofurantoinu pravděpodobně jeho lepším rozpuštěním v žaludeční šťávě.
- Inhibitory karboanhydrázy a látky alkalizující moč mohou snížit antibakteriální účinnost nitrofurantoinu.
- Trikrémičitan hořečnatý podávaný současně s nitrofurantoinem snižuje absorpci nitrofurantoinu.
- Může existovat antagonismus mezi chinolony a nitrofurantoinem, současné použití se nedoporučuje.
- Probenecid a sulfinpyrazon mohou snížit renální exkreci nitrofurantoinu.

Účinky nitrofurantoinu na jiné léčivé přípravky/laboratorní testy:

- Perorální vakcína proti břišnímu tyfu: antimikrobiální látky inaktivují perorální tyfovou vakcínu.
- Nitrofurantoin může ovlivnit některé laboratorní testy. Mohou se objevit falešně pozitivní testy nebo falešně vysoké hodnoty při testech glukózy v moči založených na redukci síranu měďnatého, jako jsou Benediktovo reagens a Clinitest (Ames). Nicméně není žádná interference s testem Clinistix.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen nenaznačují žádné teratogenní (malformační) účinky nebo fetální/neonatální toxicitu nitrofurantoinu. Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu v klinicky relevantních dávkách.

Nitrofurantoin lze v těhotenství podávat, pokud je předepsán lékařem.

Nicméně vzhledem k potenciálnímu riziku hemolýzy nezralých erytrocytů malých dětí se nemá podávat během porodu a při porodu.

Kojení

Nitrofurantoin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nepravděpodobné, že by malá množství v mateřském mléce způsobila hemolytickou anemii u kojených dětí s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Nitrofurantoin lze během kojení podávat.

Fertilita

Při podání vyšších než terapeutických dávek byla u mužů pozorována přechodná zástava spermatogeneze a snížení počtu spermií. Klinické dávky nebyly spojeny s mužskou infertilitou. Ve studiích na zvířatech nebylo pozorováno žádné snížení fertility. Při vysokých dávkách bylo u potkanů pozorováno dočasné zastavení spermatogeneze.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nitrofurantoin může způsobit závratě a somnolenci. Pokud se tyto stavy objeví, pacient nemá řídit ani obsluhovat stroje, dokud tyto příznaky nevymizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Seznam nežádoucích reakcí je uveden níže podle tříd orgánových systémů. Frekvence nežádoucích reakcí je definována podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí reakce hlášené pro nitrofurantoin

| Třída orgánových systémů MedDRA | Frekvence | Nežádoucí reakce |
|--|-------------|--|
| Infekce a infestace | Není známo | Sialoadenitida |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Vzácné | Agranulocytóza, eozinofilie, leukopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, aplastická anemie, megaloblastická anemie ¹ |
| Poruchy imunitního systému | Vzácné | Exfoliativní dermatitida, erythema multiforme (včetně Stevensova-Johnsonova syndromu) |
| | Není známo | Alergické kožní reakce jako makulopapulární, erytematózní nebo ekzémové erupce, kopřivka, vyrážka, angioedém. Lupus-like syndrom (spojený s plicními reakcemi), anafylaktické reakce, kožní vaskulitida |
| Poruchy metabolismu a výživy | Vzácné | Anorexie |
| Psychiatrické poruchy ² | Není známo | Deprese, euforie, zmatenost, psychotické reakce, bolest hlavy ² |
| Poruchy nervového systému | Velmi časté | Idiopatická intrakraniální hypertenze |
| | Není známo | Periferní neuropatie (včetně optické neuritidy) s příznaky zahrnujícími jak senzorycké tak i motorické postižení, které se může stát závažným nebo ireverzibilním, optická neuritida, nystagmus, závratě, somnolence |
| Srdeční poruchy | Vzácné | Kolaps, cyanóza |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Není známo | Akutní plicní reakce ³ včetně horečky, zimnice ⁴ , bolesti na hrudi, dyspnoe, kašle, plicní infiltrace s konsolidací nebo pleurálním výpotkem ⁵ na rtg plic, eozinofilie; subakutní plicní reakce včetně horečky, eozinofilie; chronické plicní reakce včetně horečky, zimnice, kašle, dyspnoe ⁶ , DRESS-syndrom |
| Gastrointestinální poruchy | Vzácné | Nauzea |

| Třída orgánových systémů MedDRA | Frekvence | Nežádoucí reakce |
|---|-------------|--|
| | Není známo | Zvracení, bolest břicha, průjem, pankreatitida |
| Poruchy jater a žlučových cest | Vzácné | Cholestatická žloutenka, chronická aktivní hepatitida ⁷ |
| | Není známo | Autoimunitní hepatitida |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Velmi časté | Alopecie (krátkodobá) |
| | Není známo | Kožní vaskulitida |
| Poruchy ledvin a močových cest | Velmi časté | Superinfekce houbami nebo rezistentními mikroorganismy (jako např. <i>Pseudomonas</i> ⁸) |
| | Není známo | Intersticiální nefritida |
| Vrozené, familiární a genetické vady | Vzácné | Hemolytická anemie / anemie z deficitu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Není známo | Astenie, artralgie |

¹ Léčba má být ukončena, krevní hodnoty se obvykle vrátí na normální hodnoty.

² Léčba má být přerušena při prvních známkách neurologických a/nebo psychologických příznaků.

³ Jestliže se objeví některá z uvedených plicních reakcí, podávání tohoto léčivého přípravku má být ukončeno.

⁴ Akutní plicní reakce se obvykle objevují během prvního týdne léčby a po ukončení léčby jsou reverzibilní.

⁵ Prokázáno rtg diagnostikou.

⁶ Chronické plicní reakce se vzácně vyskytují u pacientů užívajících nepřetržitou léčbu po dobu 6 měsíců nebo déle a častěji se vyskytují u starších pacientů. Plicní reakce jsou někdy doprovázeny změnami na EKG. Funkce plic může být trvale poškozena i po ukončení léčby.

⁷ Byly hlášeny fatální případy. Cholestatická žloutenka je obecně spojena s krátkodobou léčbou (obvykle do 2 týdnů). Chronická aktivní hepatitida, ojedinele vedoucí k nekróze, je obecně spojena s dlouhodobou léčbou (obvykle 6 měsíců). Při prvních známkách hepatotoxicity má být léčba ukončena. Viz bod 4.4.

⁸ Tyto (infekce) jsou omezené na genitourinární trakt, protože nikde jinde v těle se suprese normální bakteriální flory neobjevuje.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Příznaky a známky předávkování zahrnují podráždění žaludku, nauzeu a zvracení.

Léčba

Neexistuje žádné specifické antidotum, nitrofurantoin však může být v případě nutnosti odstraněn hemodialýzou. Standardní léčba v případě nedávného požití (před méně než 1 hodinou) zahrnuje vyvolání zvracení nebo výplach žaludku. Doporučuje se monitorovat úplný krevní obraz, funkce jater a plicní funkce. Pro podporu exkrece nitrofurantoinu močí se má udržovat vysoký příjem tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, ATC kód: J01XE01

Mechanismus účinku

Nitrofurantoin patří do skupiny nitrofuranů. Terapeuticky aktivních koncentrací se dosahuje pouze v moči. Antibakteriální účinnost nitrofurantoinu je nejvyšší v kyselé moči, hodnoty pH moči vyšší než 8 mohou způsobit ztrátu účinnosti. Přesný mechanismus účinku je neznámý. Je popsáno několik mechanismů účinku. Nitrofurantoin inhibuje množství bakteriálních enzymů. Rovněž inhibuje ribozomální bílkoviny a tak způsobuje kompletní inhibici bakteriální syntézy bílkovin. Nitrofurantoin může rovněž způsobit poškození DNA.

Rezistence

Během léčby nitrofurantoinem se rezistence rozvíjí zřídka, pravděpodobně kvůli tomu, že nitrofurantoin má několik mechanismů účinku. Rezistence se může objevit v případě dlouhodobé léčby. U bakterie *E.coli* byla hlášena plazmidy kódovaná rezistence. Snížená citlivost byla pozorována u střevních bakterií produkujících beta-laktamázu s rozšířeným spektrem (ESBL). Rezistence může být způsobena ztrátou reduktázy nitrofuranu, která vytváří aktivní metabolity.

Hraniční hodnoty

Klinické hraniční hodnoty pro minimální inhibiční koncentraci (MIC) dle Evropské komise pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou uvedeny níže.

| | Hraniční hodnota MIC (mg/l) |
|---|------------------------------------|
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (pouze nekomplikované infekce močových cest) | S ≤64, R >64 mg/l |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (pouze nekomplikované infekce močových cest) | S ≤64, R >64 mg/l |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (pouze nekomplikované infekce močových cest) | S ≤64, R >64 mg/l |
| <i>Escherichia coli</i> (pouze nekomplikované infekce močových cest) | S ≤64, R >64 mg/l |

Následující seznam obsahuje přehled pro indikci relevantních mikroorganismů:

Obvykle citlivé druhy:

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus saprophyticus
Enterococcus faecalis
Escherichia coli

Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence:

Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Klebsiella spp.

Přirozeně rezistentní organismy:

Proteus spp.
Pseudomonas spp.
Serratia spp.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinická farmakologie

Jedna tobolka přípravku Nostiriazyn obsahuje dvě formy nitrofurantoinu. Dvacet pět procent (25 %) dávky je makrokrytalický nitrofurantoin, který se rozpouští a absorbuje pomaleji než mikrokrytalický nitrofurantoin. Zbývajících 75 % dávky je mikrokrytalický nitrofurantoin obsažený v práškové směsi, která při expozici žaludečním a střevním tekutinám vytváří gelovou hmotu, což má za následek řízené uvolňování léčivé látky v průběhu času.

Absorpce

Nitrofurantoin se rychle vstřebává v horní části tenkého střeva. Absorpci zvyšuje užívání s jídlem nebo mlékem. Plazmatické koncentrace v terapeutických dávkách jsou nízké s vrcholovou hodnotou obvykle nižší než 1 µg/ml.

Distribuce

Nitrofurantoin se z 60-77 % váže na plazmatický albumin. Distribuce probíhá v intracelulárním a extracelulárním tkáňovém prostoru. Malé množství nitrofurantoinu může procházet placentou.

Biotransformace

Přibližně 60 % podané dávky nitrofurantoinu se primárně metabolizuje enzymatickou cestou na antimikrobiálně inaktivní aminofurany, které mohou způsobit změnu zabarvení moči do hněda.

Eliminace

Poločas v krvi nebo plazmě se odhaduje na přibližně 60 minut. Přibližně 20-25 % ze 2 denních dávek nitrofurantoinu se objevuje v nezměněné formě v moči. Průměrně je v moči dosaženo vrcholových koncentrací více než 100 µg/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nitrofurantoin nebyl kancerogenní při podávání samicím potkanů kmene Holtzman po dobu 44,5 týdnů nebo samicím potkanů kmene Sprague-Dawley po dobu 75 týdnů. Dvě dlouhodobá biologická hodnocení u hlodavců s použitím samců a samic potkanů kmene Sprague-Dawley a dvě dlouhodobá biologická hodnocení u švýcarských myší a myší kmene BDF1 neodhalila žádné důkazy kancerogenity.

Nitrofurantoin vykázal kancerogenní aktivitu u samic myší kmene B6C3F1, což se projevilo zvýšenou incidencí tubulárních adenomů, smíšených benigních tumorů a ovariálních tumorů z granulózových buněk. U samců potkanů kmene F344/N byla zaznamenána zvýšená incidence neobvyklých neoplazmat ledvinových tubulárních buněk, osteosarkomů a neoplazmat podkožní tkáň. V jedné studii zahrnující subkutánní podání nitrofurantoinu v dávce 75 mg/kg březím myším samicím, byly v generaci F1 pozorovány plicní papilární adenomy neznámého významu.

Bylo prokázáno, že nitrofurantoin vyvolává bodové mutace u některých kmenů *Salmonella typhimurium* a dopředné mutace u buněk myšího lymfomu L5178Y. Nitrofurantoin vyvolal zvýšené počty výměn sesterských chromatid a chromozomálních aberací ovariálních buněk křečička čínského, ale ne v kulturách lidských buněk. Výsledky hodnocení recesivní pohlavně vázané letality u octomilky (*Drosophila*) byly negativní po podání nitrofurantoinu v krmění nebo injekcí. Ve zkoumaných modelech u hlodavců nitrofurantoin nevyvolával dědičné mutace.

Význam nálezů kancerogenity a mutagenity ve vztahu k terapeutickému užití u člověka není znám.

Podání vysokých dávek nitrofurantoinu potkanům způsobilo dočasné zastavení spermatogeneze, které je reverzibilní po ukončení podávání přípravku. U zdravých mužů mohou dávky 10 mg/kg/den nebo vyšší za některých nepředvídatelných okolností způsobit mírnou až středně závažnou zástavu spermatogeneze a snížení počtu spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Mastek (E 553b)
Kukuřičný škrob
Karbomer 971P
Povidon K30 (E 1201)
Monohydrát laktózy
Sacharóza
Magnesium-stearát (E 470b)

Tobolka:

Žlutý oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Želatina
Indigokarmín (E 132)

Potiskový inkoust:

Šelak (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)
Čištěná voda
Hydroxid draselný (E 525)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahující PVC/Aclar/Al blistry.

Velikosti balení 2 tobolky, 14 tobolek nebo 20 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olpha AS,
Rupnicu iela 5,

Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Lotyšsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/537/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/2024