

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nitrofur-C 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää nitrofurantoiinia 75 mg ja askorbiinihappoa 750 mg.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Formaldehydi: sisältää 0,09 mg formaldehydiä.

Laktoosi: sisältää 75 mg laktoosimonihydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus: okranvärinen (kellertävän ruskea), kalvopäällysteinen, ovaali tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin teoreettinen massa on 1350 mg, halkaisija noin 9,1 mm, pituus noin 20,1 mm ja korkeus noin 7,4 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Komplisoitumattomien, nitrofurantoiinille herkkien bakteerien aiheuttamien alavirtsateiden infektioiden hoito ja ehkäisy

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Akuutit infektiot

Annostus aikuisille: Tavallisesti suositeltu annos on 75 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Annostus lapsille: Lapsille ja yli 3 kuukauden ikäisille imeväisille normaali annostus on 3–5 mg/kg/vrk jaettuna 2–4 osa-annokseen.

Virtsarakon infektioiden hoitoon suositellaan 5 vuorokauden hoitoa.

Uusiutuvien infektioiden estohoito

Annostus aikuisille: Tavallinen annostus aikuisille on 75 mg illalla. Pelkän 50–100 mg:n iltannoksen käyttö on johtanut hyviin tuloksiin raskaana olevien naisten oireettoman bakteriurian ja uusiutuvien kystiittien hoidossa.

Annostus lapsille: Lapsille ja yli 3 kuukauden ikäisille imeväisille 1–2 mg/kg/vrk kerran vuorokaudessa iltaisin.

Maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa ei ole käytettävissä. Koska nitrofurantoiini metaboloituu maksassa, maksan vajaatoimintaa sairastavien annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (eGFR alle 45 ml/min) ei pitäisi käyttää nitrofurantoiinia, sillä ei ole varmaa, saavutetaanko antibakteerinen pitoisuus virtsassa, ja pitoisuus plasmassa voi suurentua toksiseksi.

Vanhukset

Ikääntyneiden pitää käyttää nitrofurantoiinia varoen, sillä ikääntyneillä munuaisten toiminta saattaa olla heikentynyt.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys nitrofurantoiinille, askorbiinihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Nitrofurantoiinin käyttöä ei pidetä turvallisena, jos potilaalla on porfyria, sillä sen käyttöön on liittynyt akuutteja porfyriakohtauksia.

Munuaisten vajaatoiminta (eGFR alle 45 ml/min), koska ei ole varmaa, saavutetaanko antibakteerinen pitoisuus virtsassa, ja nitrofurantoiinin pitoisuus plasmassa voi suurentua toksiseksi.

Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puute.

Täysiaikainen raskaus (raskausviikot 38–42), käyttö synnytyksen aikana tai kun synnytyksen käynnistyminen uhkaa, sillä hemolyyttinen anemia vastasyntyneellä on mahdollista kehittymättömien erytrosyyttientsyymijärjestelmien vuoksi (glutationin instabiliteetti) (ks. kohta 4.6).

Alle 3 kuukauden ikä edellä mainitusta syystä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nitrofurantoiinihoidon aikana voi esiintyä akuutteja ja kroonisia keuhkoreaktioita.

Akuutit keuhkoreaktiot eivät ole annosriippuvaisia. Herkistyminen tapahtuu aikaisintaan 1–2 viikkoa altistuksen alkamisen jälkeen ensimmäisen hoitajakson aikana. Akuutti reaktio saattaa ilmaantua tuntien kuluessa lääkkeen käytön aloittamisesta. Tämän muodon oireita ovat tavallisesti kuume, hengenahdistus ja yskä. Myös rintakipu ja syanoosia saattaa ilmetä. Reaktiota esiintyy useammin iäkkäillä potilailla ja hyvin harvoin lapsilla. Keuhkoissa todetaan akuutin muodon yhteydessä röntgenologisesti diffuuseja infiltraatteja ja joskus myös tiiviimpiä läiskäisiä varjoja. Nitrofurantoiinin käytön lopettamisen jälkeen kliiniset oireet yleensä väistyvät nopeasti.

Subakuutissa muodossa ilmenee myös hengenahdistusta, yskää ja kuumeilua sekä fibroottisia muutoksia keuhkoissa.

Krooniset muutokset kehittyvät vähitellen yli kuusi kuukautta kestäneen lääkityksen jälkeen. Oireina ovat yleensä kuiva yskä ja lisääntyvä hengenahdistus. Krooninen keuhkoreaktion muoto ilmenee useammin naisilla. Keuhkoreaktioiden hoitona on aina lääkkeen käytön välitön lopettaminen. Kroonisten muotojen hoidossa on usein käytetty steroideja, vaikka näyttö niiden tehosta on puutteellinen. Krooniset keuhkoreaktiot ovat 10–20 kertaa harvinaisempia kuin akuutit reaktiot, ja niitä esiintyy pääasiassa vanhemmillä potilailla. Krooniset keuhkoreaktiot eivät aina ole palautuvia.

Keuhkoreaktioiden mahdollisuuden takia nitrofurantoiinihoitoa käyttävien potilaiden kaikkiin keuhko-oireisiin on kiinnitettävä erityistä huomiota. Lääkkeen käyttö pitää lopettaa heti, kun keuhkovauriosta on merkkejä.

On syytä noudattaa varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on ennestään keuhkojen, maksan tai hermoston häiriöitä tai allergisia häiriöitä ja joilla on perifeeriselle neuropatialle altistavia tiloja (kuten anemia, diabetes mellitus, elektrolyyttien epätasapaino tai B-vitamiinin puutos). Esiintymistiheys riippuu annoksesta, pitoisuudesta kudoksissa ja munuaisten toiminnasta. Jopa 90 % polyneuropatiatapauksista ilmenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Nitrofurantoiinin käyttö pitää lopettaa, jos potilaalle kehittyy merkkejä perifeerisestä neuropatiasta.

Suuria askorbiinihappoannoksia pitää antaa varoen potilaille, joilla on ollut munuaiskiviä. Askorbiinihappo voi aiheuttaa kalsiumoksalaattisaostumia virtsateihin.

Maksatoksisuus

Maksan reaktioita, kuten hepatiittia, autoimmuunia hepatiittia, kolestaattista keltaisuutta, kroonista aktiivista hepatiittia ja maksanekroosia, ilmenee harvoin. Kuolemantapauksia on raportoitu. Kroonisen aktiivisen hepatiitin puhkeaminen voi tapahtua salakavalasti, ja potilaiden maksavaurioista kertovia biokemiallisia muutoksia on seurattava säännöllisesti kokein. Hepatiitin ilmetessä lääkkeen käyttö on lopetettava välittömästi ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Urikosuuriset lääkkeet, kuten probenesidi, saattavat estää nitrofurantoiinin tubulaarista erittymistä ja heikentää sen tehoa.

Nitrofurantoiini saattaa aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita virtsan glukoositesteissä, joissa käytetään kuparin pelkistysmenetelmiä. Mekanismi on tuntematon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Retrospektiiviset katsaukset ja suuri määrä tapausraportteja viittaavat siihen, ettei nitrofurantoiinin käyttöön raskauden aikana liity sikiövaurion tai muiden epänormaalien raskauteen liittyvien seikkojen riskin merkittävää suurenemista.

Nitrofurantoiinin käyttö on vasta-aiheista, kun raskaus on täysiaikainen, synnytyksen aikana tai kun synnytyksen käynnistyminen uhkaa (ks. kohta 4.3).

Askorbiinihapon käyttö raskauden aikana on turvallista.

Imetys

Nitrofurantoiinia voi yleensä käyttää imetyksen aikana, mutta varovaisuutta on syytä noudattaa, jos imetettävällä lapsella on G6PD-puutos, sillä rintamaitoon erittyy hivenmääriä nitrofurantoiinia.

Askorbiinihapon käyttö imetyksen aikana on turvallista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nitrofur-C-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Nitrofurantoiinin aiheuttamia haittavaikutuksia ilmenee noin 10 %:lla potilaista. Ruuansulatuselimistön reaktiot ovat yleisimpiä.

Haittavaikutustaulukko

Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyysluokkien mukaan seuraavasti:

Yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinainen: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Harvinainen: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Eosinofilia, hemolyyttinen anemia, anemia, neutropenia, methemoglobinemia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Yliherkkyysoireet, anafylaksia, systeeminen lupus erythematosus, lääkekuume
	Tuntematon	Ihon vaskuliitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Hypertermia
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky, uneliaisuus, kiertohuimaus, heitehuimaus, silmävärve
	Hyvin harvinainen	Perifeerinen polyneuropatia, hyvänlaatuisen kallonsisäinen hypertensio, ulkosuoran silmälihaksen halvaus, kasvohermojen halvaus
Silmät	Hyvin harvinainen	Näköhermon tulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Hengenahdistus, rahisevat hengitysoireet, yskä
	Harvinainen	Akuutti keuhkotoksisuus, johon voi liittyä interstitiaalinen pneumoniitti, edemaa ja verenvuotoa
	Hyvin harvinainen	Kryptogeeninen organisoitava pneumonia (COP) eli obliteroiva bronkioliitti ja organisoitava

		pneumonia (BOOP), keuhkofibroosi
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, ripuli
	Hyvin harvinainen	Haimatulehdus, korvasylkirauhasen tulehdus
Maksa ja sappi	Harvinainen	Maksatulehdus, maksakuolio, suurentuneet arvot maksan toimintakokeissa
	Tuntematon	Autoimmuuni hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudosis	Yleinen	Ihottuma
	Hyvin harvinainen	Ohimenevä alopesia
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsan värjäytyminen ruskeaksi tai keltaiseksi
	Hyvin harvinainen	Kidevirtsaisuus
	Tuntematon	Interstitiaalinen nefriitti

Askorbiinihapon aiheuttamat haittavaikutukset ovat harvinaisia ruoansulatuselimistövaikutuksia: ripuli, ruokatorvitulehdus, suolitukos.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akuutin yliannostuksen on raportoitu aiheuttaneen oksentelua. Lääkeaineen imeytymistä voidaan pyrkiä vähentämään lääkehiilen avulla. Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. Nitrofurantoiinin eliminoitumista voidaan nopeuttaa runsaalla nesteytyksellä ja tehostamalla diureesia. Nitrofurantoiini poistuu dialyysissä.

Hyvin suuret askorbiinihappoannokset voivat aiheuttaa kalsiumoksalaattikiteiden muodostumista virtsaan henkilöillä, joilla on taipumusta kidemuodostukseen. Yliannostuksen hoito on oireenmukaista. Askorbiinihappo poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut bakteerilääkkeet, nitrofuraanijohdokset, nitrofurantoiini, ATC-koodi: J01XE01

Nitrofurantoiini, synteettinen nitrofuraanijohdos, on bakteriostaattinen virtsassa terapeuttisia annoksia käytettäessä. Nitrofurantoiinin aktiivisuus on suurinta happamassa virtsassa, ja jos pH on yli 8, suurin osa antibakteriaalisesta vaikutuksesta menetetään. Bakteriaaliset flavoproteiinit pelkistävät nitrofurantoiinin reaktiivisiksi muodoiksi, jotka inaktivoivat tai muuttavat bakteriaalisia ribosomaalisia proteiineja ja muita makromolekyylejä. Tämän inaktivaation seurauksena proteiinisynteesin, aerobisen energia-aineenvaihdunnan, DNA-synteesin, RNA-synteesin ja solunseinämsynteesin biokemialliset reaktiot estyvät.

Nitrofurantoiini tehoaa useimpiin virtsatieinfektioiden aiheuttajiin, erityisesti *Escherichia coli* -bakteeriin mutta myös grampositiivisiin kokkeihin. Jotkut *Enterobacter*- ja *Klebsiella*-lajien kannat ovat resistenttejä nitrofurantoiinille. Nitrofurantoiini ei tehoa useimpiin *Proteus*-lajien kantoihin eikä *Pseudomonas*-lajeihin.

Askorbiinihappo, vesiliukoinen vitamiini, on välttämätöntä kollageenin ja solunsisäisen materiaalin synteesissä. Nitrofur-C-valmisteessa askorbiinihappo lisää virtsan happamuutta ja siten nitrofurantoiinin tehoa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nitrofurantoiini imeytyy lähes täydellisesti (noin 90 %) maha-suolikanavasta, jossa oleva ruoka saattaa lisätä nitrofurantoiinin biologista hyötyosuutta ja pidentää terapeuttisten pitoisuuksien kestoja virtsassa. Antibakteerinen vaikutus virtsassa saavutetaan noin puolessa tunnissa.

Jakautuminen

Nitrofurantoiinin pitoisuudet virtsassa ja munuaisissa ovat suuria mutta pitoisuudet veressä ja elimistön kudoksissa ovat pieniä, mikä johtuu nopeasta eliminaatiosta. Nitrofurantoiini sitoutuu kohtalaisesti (60–77 %) plasman proteiineihin. Puoliintumisaika plasmassa on 0,3–1 tuntia. Keskimääräisillä annoksilla pitoisuus on 50–200 µg/ml virtsassa, kun munuaisten toiminta on normaalia.

Nitrofurantoiini läpäisee istukan ja veri-aivoesteen, ja hivenmääriä on havaittu rintamaidossa.

Biotransformaatio

Nitrofurantoiini metaboloituu useimmissa elimistön kudoksissa inaktiivisiksi yhdisteiksi. Pääasiallinen metaboloitumispaikka on maksa.

Eliminaatio

Nitrofurantoiiniannoksesta 30–40 % erittyy nopeasti virtsaan muuttumattomana nitrofurantoiinina. Happamassa virtsassa voi tapahtua jonkin verran takaisinimeytymistä tubuluksiin. Myös askorbiinihappo eliminoituu munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Epämuodostumien esiintyminen ei lisääntynyt poikasilla, kun tiineille rotilla ja kaniineille annettiin 1–3 kertaa ihmisen maksimiannoksia nitrofurantoiinia. Epämuodostumien esiintyminen lisääntyi vähän mutta merkittävästi poikasilla, kun hiirille annettiin tiineyden aikana noin 25 kertaa kliinisesti käytettyjä maksimiannoksia suurempia nitrofurantoiiniannoksia. Näiden löydösten merkitystä nitrofurantoiinin terapeuttiseen käyttöön liittyvän riskin kannalta ihmisten raskauden aikana ei tunneta.

Eläinkokeissa on annettu askorbiinihappoa 15–5600 kertaa normaaleja ihmisten hoidossa käytettyjä annoksia suurempina annoksina ilman vahingollisia sikiövaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

kalsiumvetyfosfaattidihydraatti

laktoosimonohydraatti

glyseroli

liivate

mikrokiteinen selluloosa

natriumstearyylifumaraatti

formaldehydikaseiini

Tabletin päällyste:

hypromelloosi

hydroksipropyyliselluloosa

talkki

titaanidioksidi (E 171)

keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei ole tiedossa

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 30 ja 100 tablettia

Muovitölkki (HDPE) ja muovikansi (LDPE)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8830

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.8.1984
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nitrofur-C 75 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 75 mg nitrofurantoin och 750 mg askorbinsyra.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Formaldehyd: innehåller 0,09 mg formaldehyd.

Lactos: innehåller 75 mg lactosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Preparatets utseende: Ockergul (gulbrun), filmdragerad och oval tablett försedd med brytskåra på den ena sidan. Teoretisk vikt 1 350 mg, diameter ca 9,1 mm, längd ca 20,1 mm och höjd ca 7,4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling och profylax av okomplicerade infektioner i de nedre urinvägarna orsakade av bakterier känsliga för nitrofurantoin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Akuta infektioner

Dosering för vuxna: Vanlig rekommenderad dos är 75 mg två gånger dagligen.

Dosering för barn: Normal dosering till barn och spädbarn över 3 månader är 3–5 mg/kg/dygn, fördelat på 2–4 deldoser.

Vid behandling av infektioner i urinblåsan rekommenderas en behandlingstid på 5 dygn.

Profylax mot recidiverande infektioner

Dosering för vuxna: En vanlig dosering för vuxna är 75 mg om kvällarna. Enbart en kvällsdos på 50–100 mg har gett goda resultat hos gravida kvinnor vid behandling av asymtomatisk bakteriuri och recidiverande cystit.

Dosering för barn: Till barn och spädbarn över 3 månader är dosen 1–2 mg/kg/dygn en gång dagligen, om kvällarna.

Nedsatt leverfunktion

Kliniska data finns ej att tillgå. Eftersom nitrofurantoin metaboliseras i levern, kan det bli nödvändigt att reducera dosen hos patienter med leverinsufficiens.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med njurinsufficiens (eGFR under 45 ml/min) bör inte behandlas med nitrofurantoin, eftersom det inte är säkert att en antibakteriell halt kan uppnås i urinen och då halten i plasma kan öka till en toxisk nivå.

Äldre personer

Försiktighet bör iaktas vid behandling med nitrofurantoin, eftersom njurfunktionen hos äldre kan vara nedsatt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot nitrofurantoin, askorbinsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Nitrofurantoin anses inte säkert hos patienter med porfyri, eftersom akuta attacker av porfyri förekommit i samband med nitrofurantoin.

Njurinsufficiens (eGFR under 45 ml/min), eftersom det inte är säkert om en antibakteriell halt kommer att uppnås i urinen och halten av nitrofurantoin i plasma kan stiga till toxiska nivåer.

Glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD).

Fullgången graviditet (graviditetsveckor 38–42), användning under förlossning eller då förlossningen hotar sätta igång, eftersom hemolytisk anemi hos nyfödda är möjligt p.g.a. utvecklat erytrocytenzymsystem (glutationinstabilitet) (se avsnitt 4.6).

Ålder under 3 månader (se ovannämnda skäl).

4.4 Varningar och försiktighet

Akuta och kroniska lungreaktioner är möjliga i samband med behandling med nitrofurantoin.

Akuta lungreaktioner, som inte är dosberoende: Sensibilisering inträffar tidigast 1–2 veckor efter behandlingsstart under den första behandlingsperioden. En akut reaktion kan inträffa inom timmar efter att behandlingen inletts. Symtom på denna typ av reaktioner är vanligen feber, andnöd och hosta. Även bröstsmärtor och cyanos kan förekomma. Dessa reaktioner förekommer oftare hos äldre patienter och mycket sällan hos barn. Vid akuta reaktioner ses röntgenologiskt sett diffusa infiltrat i lungorna och ibland även tätare, fläckvisa skuggor. De kliniska symtomen klingar i allmänhet av fort då behandlingen med nitrofurantoin avslutas.

I samband med den subakuta formen förekommer också andnöd, hosta och feberepisoder samt fibrotiska förändringar i lungorna.

Kroniska förändringar börjar utvecklas småningom efter att medicineringen pågått i mer än 6 månader. Symtomen utgörs i allmänhet av torr hosta och en ökande andnöd. Kroniska lungreaktioner förekommer oftare hos kvinnor. Behandlingen utgörs av ett omedelbart avbrytande av nitrofurantoinmedicineringen. Steroider har även använts vid behandlingen av kroniska reaktionsformer, trots bristfälliga bevis på effekt. Kroniska reaktioner är 10–20 gånger mer sällsynta än akuta, och dessa förekommer främst bland äldre patienter. Kroniska lungreaktioner är inte alltid reversibla.

På grund av risken för möjliga lungreaktioner ska särskild uppmärksamhet fästas vid alla typer av lungsymtom hos patienter som behandlas med nitrofurantoin. Medicineringen ska omedelbart avbrytas vid upptäckt av eventuella tecken på lungskador.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med störningar i lungor, lever eller nervsystem eller allergiska störningar i anamnesen och som lider av tillstånd som ökar risken för perifer neuropati (t.ex. anemi, *diabetes mellitus*, elektrolytrubbningar eller brist på B-vitaminer). Förekomsten beror på dos, läkemedelshalt i vävnaderna och njurfunktionen. Upp till 90 % av alla fall av polyneuropati uppkommer hos patienter med njurinsufficiens. Behandlingen med nitrofurantoin ska upphöra om patienten utvecklar symtom på perifer neuropati.

Höga doser askorbinsyra ska ges med försiktighet till patienter som tidigare haft njurstenar. Askorbinsyra kan orsaka kalciumoxalatfällningar i urinen.

Levertoxicitet

Leverreaktioner, såsom hepatit, autoimmun hepatit, kolestatisk ikterus, kronisk aktiv hepatit och levernekros, förekommer sällan. Dödsfall har rapporterats. Kronisk aktiv hepatit kan uppkomma i bakgrunden, så småningom, och patienterna ska därför regelbundet kontrolleras för eventuella biokemiska förändringar som tyder på uppkomst av leverskador. Vid fall av hepatit ska behandlingen omedelbart avbrytas och adekvata åtgärder vidtas.

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påskyndar utsöndringen av urinsyra, såsom probenecid, kan hämma den tubulära utsöndringen av nitrofurantoin, och på så viss försvaga dess effekt.

Nitrofurantoin kan ge falskt positiva resultat på uringlukostest baserade på reduktion av koppar. Mekanismen är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Retrospektiva studier och ett stort antal fallbeskrivningar tyder på att nitrofurantoin inte skulle vara förknippat med någon risk för betydande ökning av fosterskador eller övriga avvikelser i samband med graviditet.

Bruk av nitrofurantoin i samband med fullgången graviditet, under förlossning eller då förlossningen hotar att sätta igång, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Askorbinsyra kan tryggt användas i samband med graviditet.

Amning

Nitrofurantoin kan i allmänhet användas i samband med amning, men försiktighet ska iakttas om barnet som ammas lider av brist på G6PD, eftersom mycket små mängder nitrofurantoin utsöndras i bröstmjolk.

Askorbinsyra kan tryggt användas i samband med amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nitrofur-C har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Nitrofurantoin orsakar biverkningar hos ca 10 % av patienterna. Reaktionen i magtarmkanalen är vanligast.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna presenteras grupperade enligt frekvens inom varje organsystemklass på följande vis:

Vanliga:	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga:	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Mycket sällsynta:	< 1/10 000
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Eosinofili, hemolytisk anemi, anemi, neutropeni, methemoglobinemi, agranulocytos
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, anafylaxi, systemisk lupus erythematosus, läkemedelsfeber
	Ingen känd frekvens	Kutan vaskulit
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hypertermi
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk, dåsighet, yrsel, svindel, nystagmus
	Mycket sällsynta	Perifer polyneuropati, benign intrakraniell hypertension, förlamning av <i>m. rectus lateralis</i> , förlamning av ansiktsmuskulerna
Ögon	Mycket sällsynta	Synnervsinflammation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Andnöd, rosslande andningsljud, hosta
	Sällsynta	Akut lungtoxicitet, möjligen med interstitiell pneumonit, ödem och blödning
	Mycket sällsynta	Kryptogen organiserande pneumoni (COP), d.v.s. <i>bronchiolitis obliterans</i> organiserande pneumoni (BOOP), lungfibros
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkningar, aptitlöshet, diarré
	Mycket sällsynta	Pankreatit, öronspottkörtelinflammation
Lever och gallvägar	Sällsynta	Hepatit, levernekros, förhöjda leverfunktionsvärden
	Ingen känd frekvens	Autoimmun hepatit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag

	Mycket sällsynta	Reversibel alopeci
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Brun- eller guldfärgad urin
	Mycket sällsynta	Kristalluri
	Ingen känd frekvens	Interstitiell nefrit

Biverkningar orsakade av **askorbinsyra** är sällsynta och utgörs av reaktioner i magtarmkanalen: diarré, matstrupsinflammation, tarmobstruktion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

4.9 Överdoser

Akuta överdoseringsfall har rapporterats leda till kräkningar. Läkemedelskol kan utnyttjas för att försöka minska upptaget av läkemedlet. Ingen känd specifik antidot finns att tillgå. Elimineringen av nitrofurantoin kan ökas med riklig vätsketillförsel och effektiverad diures. Nitrofurantoin kan avlägsnas med dialys.

Mycket stora doser askorbinsyra kan leda till kalciumoxalatkrystaller i urinen hos personer med tendens till kristalluri. Fall av överdosering ska behandlas symtomatiskt. Askorbinsyra kan avlägsnas med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antibakteriella medel, nitrofuranderivat, nitrofurantoin
ATC-kod: J01XE01

Nitrofurantoin är ett syntetiskt nitrofuranderivat med bakteriostatisk effekt i urinen vid terapeutiska doser. Läkemedlets aktivitet är som störst i sur urin. Om pH-värdet överskrider 8, går största delen av den antibakteriella effekten förlorad. Bakteriella flavoproteiner reducerar nitrofurantoin till dess reaktiva former, vilka inaktiverar eller förändrar bakteriernas ribosomala proteiner och övriga makromolekyler. Denna inaktivering leder till en hämning av bakteriernas proteinsyntes, aeroba energiämnesomsättning, DNA-syntes, RNA-syntes och biokemiska reaktioner i cellväggssyntesen.

Nitrofurantoin är effektivt mot de flesta bakterier som orsakar urinvägsinfektioner, och särskilt då mot *Escherichia coli*, men även mot grampositiva kocker. Vissa *Enterobacter*- och *Klebsiella*-arter är resistenta mot nitrofurantoin. Nitrofurantoin är inte effektivt mot de flesta arter av *Proteus* eller *Pseudomonas*.

Askorbinsyra är ett vattenlösligt vitamin som är essentiellt för kollagensyntesen och syntesen av intracellulärt material. Askorbinsyran i Nitrofur-C ökar urinens surhetsgrad och på så vis effekten av nitrofurantoin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Upptaget av nitrofurantoin ur magtarmkanalen är nästan fullständigt (cirka 90 %). Föda i magtarmkanalen kan öka biotillgängligheten och förlänga tiden för terapeutiska halter i urinen. Antibakteriell effekt i urinen uppnås inom cirka ½ timme.

Distribution

Halterna av nitrofurantoin i urin och njurar är höga, men halterna i blod och övriga vävnader i kroppen däremot låga till följd av en snabb eliminering. Plasmaproteinbindningsgraden är måttlig (60–77 %). Halveringstiden i plasma är 0,3–1 timme. Vid medelmåttliga doser och vid normal njurfunktion uppgår halten i urinen till 50–200 µg/ml.

Nitrofurantoin passerar placenta och blod-hjärnbarriären. Mycket små mängder har också konstaterats i bröstmjolk.

Metabolism

Nitrofurantoin metaboliseras i de flesta av kroppens vävnader till inaktiva metaboliter. Metabolismen försiggår huvudsakligen i levern.

Eliminering

30–40 % av nitrofurantoin dosen utsöndras fort i urinen i form av oförändrat nitrofurantoin. En del av dosen kan återupptas i njurtubuli då urinen är sur. Även askorbinsyran elimineras via njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mängden missbildningar hos avkomman ökade inte då nitrofurantoin doser på 1–3 x de maximala doserna till människa administrerades till dräktiga råttor och kaniner. Förekomsten av missbildningar ökade något, men dock i betydande grad, då dräktiga möss gavs nitrofurantoin doser som var cirka 25 gånger så stora som de maximala doserna för kliniskt bruk. Betydelsen av dessa fynd visavi eventuella risker förknippade med ett terapeutiskt bruk av nitrofurantoin i samband med human graviditet är okänd.

I djurförsök har askorbindoser på 15–5 600 gånger de normala terapeutiska doserna till människa administrerats utan skadliga fostereffekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna:

kalciumvätefosfatdihydrat
laktosmonohydrat
glycerol
gelatin
mikrokristallin cellulosa
natriumstearylfumarat
formaldehydkasein.

Dragering:

hypromellos
hydroxipropylcellulosa
talk
titandioxid (E 171)
gul järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 30 och 100 tabletter.

Plastburk (HDPE) med lock av plast (LDPE).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Oy, PB 1406, 00101 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8830

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.8.1984

Datum för den senaste förnyelsen: 25.4.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.9.2020