

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nitrofur-C 75 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää nitrofurantoiinia 75 mg ja askorbiinihappoa 750 mg.

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

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 ilta-annoksen 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. 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 rintakipuja 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 vanhemmilla 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 kehittyä merkkejä perifeerisestä neuropatiasta.

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

Maksatoksisuus

Maksan reaktioita, kuten hepatiittia, autoimmuunista 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”.

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 Raskaus ja imetys

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. 4.3).

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

Askorbiinihapon käyttö raskauden ja imetyksen aikana on turvallista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Nitrofur-C-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

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: $\geq 1/100$ ja $< 1/10$
Melko harvinainen: $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$

Harvinainen: $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$
 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, hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio, ulkosuoran silmälihaksen halvaus, kasvohermojen halvaus |
| Silmät | Hyvin harvinainen | Näköhermon tulehdus |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Melko harvinainen | Hengenahdistus, rahisevat hengityssäät, yskä |
| | Harvinainen | Akuutti keuhkotoksisuus, johon voi liittyä interstitiaalinen pneumoniitti, edeemaa ja verenvuotoa |
| | Hyvin harvinainen | Kryptogeeninen organisoitua pneumonia (COP) eli obliteroiva bronkioliitti ja organisoitua pneumonia (BOOP), keuhkofibroosi |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen | Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, ripuli |
| | Hyvin harvinainen | Haimatulehdus, korvasylikirauhasen tulehdus |
| Maksa ja sappi | Harvinainen | Maksatulehdus, maksakuolio, suurentuneet arvot maksan toimintakokeissa |

| | | |
|--------------------------|-------------------|---|
| | Tuntematon | Autoimmuuni hepatiitti |
| Iho ja ihonalainen kudος | 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 ruuansulatuselimistövaikutuksia: ripuli, ruokatorvitulehdus, suolitukos.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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 kide muodostukseen. 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 reaktiiviseksi 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 Farmakokineetiikka

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.

Metabolia

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 rotille 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

natriumstearyyllifumaraatti

formaldehydikaseiini

Tabletin päällyste:

hypromelloosi
hydroksiopropyyliselluloosa
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)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8830

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.8.1984 / 25.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2019