

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Foragen 100 mg säädellysti vapauttava kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi säädellysti vapauttava kapseli sisältää 100 mg nitrofurantoiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 74 mg laktoosia ja 33 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova

Kukin kapseli on 19,4 mm pitkä ja 6,9 mm leveä, ja siinä on sininen läpinäkymätön yläosa, johon on painettu valkoisella musteella ”NTRF”, sekä keltainen läpinäkymätön alaosa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Foragen 100 mg säädellysti vapauttava kapseli on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille akuuttien komplisoitumattomien, nitrofurantoiinille herkkien bakteerien aiheuttamien alavirtsateiden infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

Bakteerilääkkeiden käytöstä annetut viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille kaksi kapselia vuorokaudessa: yksi aamulla ja yksi illalla (yksi kapseli 12 tunnin välein).

Käyttöaika on yleensä seitsemän vuorokautta tai vähintään kolme vuorokautta sen jälkeen, kun virtsassa ei ole enää havaittavissa infektiota.

Alle 12-vuotiaat lapset

Foragen 100 mg säädellysti vapauttava kapseli on kiinteä annos, eikä se sovellu pienille lapsille. Pienten lasten kohdalla on harkittava muiden markkinoilla olevien nitrofurantoiinia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä.

Nitrofurantoiinin käyttö on vasta-aiheista alle kolmen kuukauden ikäisille imeväisille (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Jos potilaalla ei ole merkittävää munuaisten vajaatoimintaa, jossa nitrofurantoiinin käyttö on vasta-aiheista, annoksen on oltava sama kuin normaalin aikuisen annoksen.

Katso varotoimet ja pitkäaikaishoitoon liittyvät riskit iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta, tarvitsevat munuaisten toiminnan seurantaan ennen nitrofurantoiinihoidon aloittamista ja sen aikana. Nitrofurantoiinin käyttö on vasta-aiheista potilaille,

joilla on munuaisten toimintahäiriö, ja potilaille, joiden eGFR on alle 45 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Nitrofurantoiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Erityisesti iäkkäitä potilaita, jotka saavat pitkäaikaista nitrofurantoiinihoitoa, voi olla tarpeen seurata (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Foragen on parasta ottaa aterian yhteydessä tai heti aterian jälkeen tai maidon tai jogurtin kanssa. Näin varmistetaan mahdollisimman hyvä biologinen hyötyosuus ja pyritään optimaaliseen nuoansulatuskanavan sietokykyyn.

Kapseli otetaan kokonaisuutena, eikä sitä saa avata tai pureskella, koska se voi vaikuttaa lääkkeen ominaisuuksiin.

4.3 Vasta-aiheet

Foragen-valmisteen käyttö on vasta-aiheista

- potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (eGFR alle 45 ml/min) tai kohonnut seerumin kreatiniini
- potilaille, joilla on G6PD-puutos
- potilaille, joilla on akuutti porfyria
- raskaana olevilla naisilla viikoilla 38–42 synnytyksen aikana sikiön epäkypsien punasolujen mahdollisen hemolyysiriskin vuoksi (ks. kohta 4.6)
- alle 3 kuukauden ikäisillä imeväisillä, koska erytrosyyttien entsyymijärjestelmä on epäkypä, mikä merkitsee hemolyysiriskiä
- potilaille, joilla on aiemmin ollut keuhko- tai maksareaktio tai perifeerinen neuropatia nitrofurantoiinin tai muiden nitrofuraanien käytön jälkeen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nitrofurantoiinin pitkäaikaista käyttöä ei suositella. Nitrofurantoiinihoidon aikana voi esiintyä keuhko- ja maksakomplikaatioita, jotka voivat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.8). Jos tällaisia ilmenee, hoito on lopetettava välittömästi ja on ryhdyttävä tarvittaviin toimenpiteisiin.

Nitrofurantoiinilla hoidetuilla potilaille on havaittu akuutteja, subakuutteja ja kroonisia keuhkoreaktioita. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, nitrofurantoiinin käyttö on lopetettava välittömästi.

Krooniset keuhkoreaktiot (mukaan lukien keuhkofibroosi ja diffuusi interstitiaalinen pneumoniitti) voivat kehittyä salakavalasti, usein iäkkäille potilaille. Pitkäaikaishoitoa saavien potilaiden keuhkojen tilaa on syytä seurata tarkasti (erityisesti iäkkäillä).

Olemassa olevat sairaudet voivat peittää keuhkojen ja maksan haittavaikutuksia. Varovaisuutta on noudatettava, kun nitrofurantoiinia käytetään potilaille, joilla on keuhkosairaus, heikentynyt maksan toiminta, neurologisia häiriöitä tai allerginen diateesi.

Pitkäaikaishoidon aikana potilasta on seurattava maksan tai keuhkojen oireiden ja muiden toksisuuden merkkien varalta. Nitrofurantoiinin käyttö on lopetettava, jos ilmenee selittämättömiä pulmonaalisia, hepatotoksisia, hematologisia tai neurologisia oireita.

Nitrofurantoiini ei tehoa yhden toimivan munuaisen parenkymaalisten infektioiden hoitoon. Leikkauksesta johtuva infektio on suljettava pois toistuvissa tai vakavissa tapauksissa.

Perifeeristä neuropatiaa, joka voi muuttua vakavaksi tai peruuttamattomaksi, on esiintynyt (kehittynyt yleensä 2 kuukauden kuluessa hoidon alkamisesta), ja se voi olla hengenvaarallinen. Siksi hoito on lopetettava ensimmäisten hermovaurion merkkien (parestesia, heikkous) ilmaantuessa. Tilat, kuten

munuaisten vajaatoiminta, anemia, diabetes, alkoholismi, elektrolyyttihäiriöt, B-vitamiinin puutos (erityisesti folaatin puutos) tai heikentävät tilat, jotka lisäävät perifeerisen neuropatian kehittymisen riskiä.

Virtsat voivat muuttua keltaiseksi tai ruskeaksi nitrofurantoiinin käytön jälkeen. Nitrofurantoiinia käyttävät potilaat ovat alttiita väärille positiivisille virtsan glukoosituloksille (jos testataan virtsan pelkistäviä aineita).

Nitrofurantoiinin käyttö on lopetettava hemolyyysin merkkien ilmaantuessa henkilöillä, joilla epäillään glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutosta (10 %:lla syntyperältään mustista ihmisistä ja pienellä osalla Välimeren alueen ja Lähi-idän etnisistä ryhmistä on G6PD-puutos).

Ruoansulatuskanavan reaktioita voidaan minimoida ottamalla tämä lääkevalmiste ruoan tai maidon kanssa tai muuttamalla annostusta.

Maksatoksisuus

Potilaita on seurattava tarkasti hepatiitin merkkien varalta (erityisesti pitkäaikaisen käytön yhteydessä). Maksareaktioita, kuten hepatiittia, autoimmunihepatiittia, kolestaattista keltaisuutta, kroonista aktiivista hepatiittia ja maksan nekroosia, esiintyy harvoin. Kuolemantapauksia on raportoitu. Kroonisen aktiivisen hepatiitin puhkeaminen voi olla salakavalaa, ja potilaita on seurattava säännöllisesti sellaisten biokemiallisten testien muutosten varalta, jotka viittaavat maksavaurioon. Jos hepatiittia esiintyy, lääkkeen käyttö on lopetettava välittömästi ja on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Apuaineet

Foragen-kapselit sisältävät laktoosimonohydraattia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, fruktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset nitrofurantoiiniin:

- Karboksyylianhidraasin estäjät ja virtsan emäksisyyttä lisäävät aineet voivat vähentää nitrofurantoiinin antibakteerista aktiivisuutta.
- Magnesiumtrisilikaaatti yhdessä nitrofurantoiinin kanssa annettuna vähentää nitrofurantoiinin imeytymistä.
- Kinolonien ja nitrofurantoiinin välillä voi olla antagonismia: samanaikaista käyttöä ei suositella.
- Probenesidi ja sulfiinipyratsoni saattavat vähentää nitrofurantoiinin erittymistä munuaisten kautta.

Ruoan vaikutus nitrofurantoiiniin:

- Ruoat tai aineet, jotka hidastavat mahalaukun tyhjenemistä, lisäävät nitrofurantoiinin biologista hyötyosuutta, todennäköisesti liukenemalla paremmin mahanesteeseen.

Nitrofurantoiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin/laboratoriokokeisiin:

- Lavantautirokote (suun kautta): antibakteeriset aineet (joihin nitrofurantoiini kuuluu) inaktivoivat suun kautta otettavan lavantautirokotteen.
- Nitrofurantoiini voi vaikuttaa tiettyihin laboratoriokokeisiin. Vääriä positiivisia tuloksia tai vääriä korkeita lukemia voi esiintyä kuparisulfaatin pelkistämiseen perustuvissa virtsan glukoositesteissä, kuten Benedictin reagenssissa ja Clinitestissä (Ames). Clinitix-testiin ei ole kuitenkaan vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot raskaana olevista naisista eivät ole osoittaneet teratogeenisuutta tai sikiö-/vastasyntyneen toksisuutta. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta.

Lääkärin määräyksestä nitrofurantoiinia voidaan käyttää raskauden aikana vain huolellisen arvioinnin jälkeen.

Koska imeväisillä saattaa kuitenkin esiintyä epäkypsien punasolujen hemolyysi, sitä ei pidä antaa lähellä synnytystä eikä synnytyksen aikana.

Imetys

Nitrofurantoiini erittyy ihmisillä äidinmaitoon, ja sitä havaitaan pieniä määriä, jotka eivät todennäköisesti aiheuta hemolyyttistä anemiaa G6PD-puutteiselle imeväiselle. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä nitrofurantoiinia imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Supraterapeutisilla annoksilla miehillä havaittiin spermatogeesin ohimenevää pysähtymistä ja siittiöiden määrän vähenemistä. Vaikka rotilla havaittiin spermatogeesin tilapäistä pysähtymistä suurilla annoksilla, eläinkokeissa ei havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä.

Kliinisiä annoksia ei ole yhdistetty miesten hedelmättömyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nitrofurantoiini voi aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta. Jos näin käy, potilaan ei pidä ajaa tai käyttää koneita, ennen kuin oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Nitrofurantoiinin haittavaikutusluettelo on esitetty alla elinjärjestelmäluokittain. Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Nitrofurantoiinin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Tuntematon	sialadeniitti
Veri ja imukudos	Harvinainen	agranulosytoosi, eosinofilia, leukopenia, granulositytopenia, trombosytopenia, aplastinen anemia, megaloblastinen anemia ¹
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	eksfoliatiivinen dermatiitti, erythema multiforme (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä)
	Tuntematon	allergiset ihoreaktiot, kuten makulopapulaarinen, erytematoottinen tai ekseemaattinen ihottuma, nokkosihottuma, ihottuma, angioedeema lupuksen kaltainen oireyhtymä (liittyy keuhkoreaktioihin), anafylaktiset reaktiot, ihon vaskuliitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	anoreksia
Psyykkiset häiriöt ²	Tuntematon	masennus, euforia, sekavuus, psykoottiset reaktiot, päänsärky ²
Hermosto	Hyvin yleinen	idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
	Tuntematon	perifeerinen neuropatia (mukaan lukien näköhermotulehdus), johon liittyy sekä sensorisia että motorisia oireita, jotka voivat muuttua vakaviksi tai peruuttamattomiksi, näköhermotulehdus, nystagmus, huimaus, uneliaisuus
Sydän	Harvinainen	kollapsi, syanoosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	akuutit keuhkoreaktiot ³ , mukaan lukien kuume, vilunväristykset ⁴ , rintakipu, hengenahdistus, yskä, keuhkoinfiltraatio ja konsolidaatio tai pleuraeffuusio ⁵ , joka näkyy rintakehän röntgenkuvissa, eosinofilia subakuutit keuhkoreaktiot, mukaan lukien kuume, eosinofilia krooniset keuhkoreaktiot, kuten kuume, vilunväristykset, yskä, hengenahdistus ⁶ , DRESS-oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen	pahoinvointi
	Tuntematon	oksentelu, vatsakipu, ripuli, haimatulehdus
Maksa ja sappi	Harvinainen	kolestaattinen keltaisuus, krooninen aktiivinen hepatiitti ⁷
	Tuntematon	autoimmunihepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	hiustenlähtö (lyhytkestoinen)
	Tuntematon	ihovaskuliitti
Munuaiset ja virtsatie	Hyvin yleinen	sienien tai resistenttien organismien (kuten <i>Pseudomonas</i> ⁸) aiheuttamat superinfektiot
	Tuntematon	interstitiaalinefriitti
Synnynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Harvinainen	hemolyyttinen anemia / G6PD-puutosanemia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	astenia, nivelkipu

¹ Hoito on lopetettava, minkä jälkeen veriarvot yleensä palautuvat normaaliksi.

² Hoito on lopetettava ensimmäisten neurologisten ja/tai psykologisten vaikutusten ilmaantuessa.

³ Jos jokin seuraavista hengitysreaktioista ilmenee, tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava.

⁴ Akuutteja keuhkoreaktioita esiintyy yleensä ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja ne paranevat, kun hoito lopetetaan.

⁵ Osoitettu röntgendiagnoosilla.

⁶ Krooniset keuhkoreaktiot ovat harvinaisia potilailla, jotka saavat jatkuvaa hoitoa vähintään 6 kuukauden ajan, ja ne ovat yleisempiä iäkkäillä potilailla. Keuhkoreaktioihin liittyy joskus muutoksia EKG:ssä. Keuhkojen toiminta voi vaurioitua pysyvästi myös hoidon lopettamisen jälkeen.

⁷ Kuolemantapauksia on raportoitu. Kolestaattinen keltaisuus liittyy yleensä lyhytaikaiseen hoitoon (yleensä enintään 2 viikkoa). Krooninen aktiivinen hepatiitti, joka joskus johtaa nekroosiin, liittyy yleensä pitkäaikaiseen hoitoon (yleensä 6 kuukautta). Hoito on lopetettava ensimmäisten maksatoksisuuden merkkien ilmaantuessa. Ks. kohta 4.4.4.

⁸ Nämä rajoittuvat virtsateihin, koska normaalin bakteeriflooran estämistä ei tapahdu muualla elimistössä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Oireet

Yliannostuksen oireita ja merkkejä ovat vatsaärsytys, pahoinvointi ja oksentelu.

Hoito

Erityistä vastalääkettä ei ole, mutta nitrofurantoiini voidaan kuitenkin tarvittaessa hemodialysoida. Vakiohoitona on oksennuttaminen tai mahahuuhtelu, jos lääke on otettu äskettäin (tunnin sisällä). Veren kuvan, maksan toiminnan ja keuhkojen toimintakokeiden seuranta suositellaan. Nitrofurantoiinin virtsaan erittymisen edistämiseksi on nautittava runsaasti nesteitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, ATC-koodi: J01XE01

Vaikutusmekanismi

Nitrofurantoiini kuuluu nitrofuraanien ryhmään. Terapeuttiset aktiiviset pitoisuudet saavutetaan vain virtsassa. Nitrofurantoiinin antibakteerinen aktiivisuus on suurinta happamassa virtsassa, ja pH-arvot yli 8 voivat johtaa vaikutuksen häviämiseen. Tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Useita vaikutusmekanismeja on kuvattu. Nitrofurantoiini estää useita bakteerien entsyymejä. Se estää myös bakteerien ribosomiproteiineja ja aiheuttaa siten bakteerien proteiinisynteesin täydellisen estymisen. Nitrofurantoiini saattaa myös vaurioittaa DNA:ta.

Resistenssi

Resistenssiä kehittyi harvoin nitrofurantoiinihoidon aikana, mikä johtuu mahdollisesti siitä, että nitrofurantoiinilla on erilaisia vaikutustapoja. Resistenssiä voi esiintyä pitkäaikaisessa hoidossa. *E. coli* -bakteerilla on raportoitu plasmidikoodattua resistenssiä. ESBL:ää tuottavien suolistobakteerien on havaittu olevan vähemmän herkkiä. Resistenssi voi johtua aktiivisia välituotteita tuottavien nitrofuraanireduktaasien häviämisestä.

Taulukko 2: Herkkyyden tulkinnalliset kriteerit nitrofurantoiinille

	MIC-raja-arvo (mg/l)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (vain komplisoitumattomat virtsatieinfektiot)	S ≤ 64, R > 64 mg/l
<i>Enterococcus faecalis</i> (vain komplisoitumattomat virtsatieinfektiot)	S ≤ 64, R > 64 mg/l
<i>Streptococcus agalactiae</i> (vain komplisoitumattomat virtsatieinfektiot)	S ≤ 64, R > 64 mg/l
<i>Escherichia coli</i> (vain komplisoitumattomat virtsatieinfektiot)	S ≤ 64, R > 64 mg/l

Seuraavat luettelot sisältävät yleiskatsauksen käyttöaiheen kannalta merkityksellisistä mikro-organismeista:

Yleisesti herkät lajit:

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermis
Staphylococcus saprophyticus
Enterococcus faecalis
Escherichia coli

Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma:

Citrobacter spp
Enterobacter spp
Klebsiella spp

Luonnostaan resistentit organismit

Proteus spp
Pseudomonas spp
Serratia spp

5.2 Farmakokineetiikka

Kliininen farmakologia

Yksi 100 mg:n säädellysti vapauttava Foragen-kapseli sisältää nitrofurantoiinia kahdessa muodossa. 25 % annoksesta on makrokiteistä nitrofurantoiinia, jonka liukeneminen ja imeytyminen on hitaampaa kuin nitrofurantoiinin mikrokiteiden. Loput 75 % annoksesta on mikrokiteistä nitrofurantoiinia, joka on jauhemaisessa seoksessa. Altistuessaan ruoansulatuskanavan nesteille se muodostaa geelimatriisin, minkä seurauksena vaikuttava aine vapautuu ajan mittaan.

Imeytyminen

Nitrofurantoiini imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavan yläosasta. Ruoan tai maidon kanssa ottaminen lisää imeytymistä. Pitoisuudet plasmassa ovat terapeuttisilla annoksilla pieniä, ja huippupitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml.

Jakautuminen

Nitrofurantoiini sitoutuu 60–77-prosenttisesti plasman albumiiniin. Jakautuminen tapahtuu solunsisäisiin ja solunulkoisiin kudskomponentteihin. Pieniä määriä nitrofurantoiinia voi läpäistä istukan.

Biotransformaatio

Noin 60 % annetusta nitrofurantoiiniannoksesta metaboloituu pääasiassa entsymaattisesti mikrobiologisesti inaktiivisiksi aminofuraaneiksi, jotka voivat aiheuttaa virtsan värin muuttumisen ruskeaksi.

Eliminaatio

Puoliintumisaika veressä tai plasmassa on arviolta noin 60 minuuttia. Noin 20–25 % kahdesta vuorokausiannoksesta nitrofurantoiinia saadaan talteen muuttumattomana virtsasta. Virtsassa saavutetaan keskimäärin yli 100 mikrog/ml:n huippupitoisuudet.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tietoja ei saatavilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Talkki (E553b)
Maissitärkkelys
Karbomeerit

Povidoni (E1201)
Laktoosimonohydraatti
Sakkarooosi
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori:

Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Liivate
Indigokarmiini (E132)

Painomuste

Shellakka (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Väkevä ammoniakiliuos (E527)
Vesi, puhdistettu
Kaliumhydroksidi (E525)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Kartonkikotelo, joka sisältää vakiomallisia PVC-PCTFE/alumiini-läpipainopakkauksia, joissa kussakin on 2, 6, 14 tai 20 kapselia.

Pakkaus koot: 2 kapselia (1 läpipainopakkaus x 2 kapselia), 6 kapselia (3 läpipainopakkausta x 2 kapselia), 14 kapselia (1 läpipainopakkaus x 14 kapselia) tai 20 kapselia (2 läpipainopakkausta x 10 kapselia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CNX Therapeutics Ireland Ltd.
5th Floor Rear
Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4
Dublin
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr 41052

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Foragen 100 mg kapslar med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel med modifierad frisättning innehåller 100 mg nitrofurantoin.

Hjälpämnen med känd effekt:

En kapsel innehåller 74 mg laktos och 33 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel med modifierad frisättning, hård

Kapseln är 19,4 mm lång och 6,9 mm bred, med blå ogenomskinlig överdel präglad med "NTRF" i vitt bläck och gul ogenomskinlig underdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Foragen 100 mg kapslar med modifierad frisättning är avsedd för användning till vuxna och barn från 12 års ålder vid akuta okomplicerade nedre urinvägsinfektioner orsakade av nitrofurantoinkänsliga mikroorganismer (se avsnitt 5.1).

Gällande riktlinjer angående ändamålsenlig användning av antibiotika bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar från 12 år ska ta 2 kapslar dagligen: 1 kapsel på morgonen och 1 kapsel till kvällen (1 kapsel med 12 timmars mellanrum).

Behandlingen ska i regel pågå i 7 dagar, eller minst 3 dagar efter det att infektionen inte längre kan påvisas i urinen.

Barn under 12 år

Foragen 100 mg kapslar med modifierad frisättning har fast dosering och är inte lämplig för mindre barn. För små barn bör andra på marknaden tillgängliga läkemedel som innehåller nitrofurantoin övervägas.

Nitrofurantoin är kontraindicerat till spädbarn som är yngre än 3 månader (se avsnitt 4.3).

Äldre

Förutsatt att det inte föreligger signifikant nedsatt njurfunktion, i vilket fall nitrofurantoin är kontraindicerat, bör doseringen vara densamma som för en normal vuxen.

Se försiktighetsinformation och risker för äldre patienter i samband med långtidsbehandling (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion behöver kontrolleras med avseende på njurfunktionen innan och under behandling med nitrofurantoin. Nitrofurantoin är kontraindicerat till patienter med nedsatt njurfunktion och till patienter med eGFR under 45 ml/minut (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Nitrofurantoin ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion, i synnerhet äldre patienter. Patienter som långtidsbehandlas med nitrofurantoin kan behöva övervakas (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Foragen bör tas under eller precis efter en måltid eller med mjölk eller yoghurt. Detta för att säkerställa största möjliga biotillgänglighet och för att uppnå optimal gastrointestinal tolerans. Kapseln ska sväljas hel och får inte öppnas eller tuggas, eftersom detta kan påverka dess egenskaper.

4.3 Kontraindikationer

Foragen 100 mg kapslar med modifierad frisättning är kontraindicerad:

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- till patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR understigande 45 ml/min) eller förhöjt serumkreatinin;
- till patienter med G6PD-brist;
- till patienter med akut porfyri;
- till gravida kvinnor i graviditetsvecka 38-42 samt under värkarbete och förlossning, på grund av den möjliga risken för hemolys av omogna röda blodkroppar hos fostret (se avsnitt 4.6);
- till spädbarn som är yngre än 3 månader på grund av omogna enzymssystem hos erytrocyterna, vilket medför en risk för hemolys;
- till patienter som tidigare utvecklat lung- eller leverbiverkningar eller perifer neuropati vid användning av nitrofurantoin eller andra nitrofuraner.

4.4 Varningar och försiktighet

Långtidsanvändning av nitrofurantoin rekommenderas inte. Lung- och leverkomplikationer som kan vara livshotande kan uppstå under behandling med nitrofurantoin (se avsnitt 4.8). Om detta inträffar ska behandlingen omedelbart avbrytas och nödvändiga åtgärder sättas in.

Akuta, subakuta och kroniska lungbiverkningar har observerats hos patienter som behandlats med nitrofurantoin. Om dessa biverkningar uppträder måste nitrofurantoin omedelbart sättas ut.

Kroniska lungbiverkningar (såsom lungfibros och diffus interstitiell pneumonit) kan utvecklas smygande, ofta hos äldre patienter. Noggrann övervakning av lungstatus hos patienter som får långtidsbehandling är påkallad (särskilt hos äldre).

Biverkningar på lungor och lever kan döljas av befintliga sjukdomstillstånd. Försiktighet bör iakttas vid användning av nitrofurantoin till patienter med lungsjukdom, nedsatt leverfunktion, neurologisk sjukdom eller allergisk sjukdomsbild.

Vid långtidsbehandling ska patienten övervakas med avseende på lever- och lungsymtom och andra tecken på toxicitet. Sätt ut nitrofurantoin om oklara pulmonella, hepatotoxiska, hematologiska eller neurologiska symtom uppträder.

Nitrofurantoin saknar effekt vid behandling av parenkymatös infektion i ensidigt fungerande njure. I återkommande eller svåra fall måste infektion på grund av kirurgiskt ingrepp uteslutas.

Perifer neuropati, som kan bli allvarlig eller irreversibel, har förekommit (utvecklas vanligen inom 2 månader efter behandling) och kan bli livshotande. Behandlingen ska därför sättas ut vid första tecken på nervskada (parestesi, svaghet). Sjukdomar såsom njurinsufficiens, anemi, diabetes mellitus, alkoholism, elektrolytrubbningar, B-vitaminbrist (i synnerhet folatbrist) eller försvagande tillstånd som ökar risken för att utveckla perifer neuropati.

Urinen kan bli gul- eller brunfärgad efter intag av nitrofurantoin. Patienter som tar nitrofurantoin kan få falskt positivt utslag på uringlukosprov (vid testning avseende substanser som minskar urinproduktionen).

Nitrofurantoin ska sättas ut vid tecken på hemolys hos personer med misstänkt glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (10 % av personer av svart etnicitet och en mindre procentandel bland etniska grupper från Medelhavsområdet och Mellanöstern har G6PD-brist).

Gastrointestinala biverkningar kan minimeras genom att detta läkemedel tas tillsammans med mat eller mjölk, eller genom att justera dosen.

Levertoxicitet

Patienterna ska kontrolleras noga med avseende på tecken på hepatit (särskilt vid långvarig användning). Leverbiverkningar, såsom hepatit, autoimmun hepatit, obstruktionsikterus, kronisk hepatit och hepatisk nekros, förekommer i sällsynta fall. Dödsfall har rapporterats. Uppkomsten av kronisk hepatit kan vara smygande och patienterna bör kontrolleras regelbundet med avseende på förändringar i biokemiska tester som kan tyda på leverskada. Om hepatit uppkommer ska läkemedlet omedelbart avbrytas och lämpliga åtgärder sättas in.

Hjälpämne

Foragen 100 mg kapslar med modifierad frisättning innehåller laktosmonohydrat och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, fruktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption och sukras-isomaltasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på nitrofurantoin:

- Karbanhydrashämmare och preparat för alkalisering av urinen kan försämra den antibakteriella aktiviteten hos nitrofurantoin.
- Magnesiumtrisilikat administrerat samtidigt med nitrofurantoin minskar absorptionen av nitrofurantoin.
- Antagonism kan föreligga mellan kinoloner och nitrofurantoin; samtidig användning rekommenderas inte.
- Probenecid och sulfapyrazon kan minska den renala utsöndringen av nitrofurantoin.

Effekt av födointag på nitrofurantoin:

- Livsmedel eller substanser som fördröjer magtömningen ökar biotillgängligheten hos nitrofurantoin, troligen genom förbättrad upplösning i magsaften.

Effekt av nitrofurantoin på andra läkemedel/laboratorietester:

- Tyfofidfebevaccin (oralt): antibakteriella medel (i vilken grupp nitrofurantoin ingår) inaktiverar det orala tyfofidvaccinet.
- Nitrofurantoin kan påverka vissa laboratorietester. Falskt positiva resultat eller falskt förhöjda värden kan fås på glukostester i urinen som baseras på reduktion av kopparsulfat, t.ex. Benedicts lösning och Clinitest (Ames). På Clinistix-testet förekommer dock ingen påverkan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor tyder inte på att nitrofurantoin orsakar varken missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet. Data från djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter.

Om det ordinerats av läkare kan nitrofurantoin användas under graviditet, men endast efter noggrann bedömning.

På grund av den möjliga risken för hemolys av omogna röda blodkroppar hos fostret ska det inte användas nära förlösning och under värkarbetet.

Amning

Nitrofurantoin utsöndras i bröstmjolk och kan påvisas i spärmängder som sannolikt inte orsakar hemolytisk anemi hos ett spädbarn med G6PD-brist. Försiktighet bör iaktas vid användning av nitrofurantoin under amning.

Fertilitet

Tillfälligt avbruten spermatogenes och minskat antal spermier har observerats hos män vid högre än terapeutiska doser. Även om tillfälligt avbruten spermatogenes observerats hos råttor vid höga doser sågs ingen minskad fertilitet i djurstudier.

Kliniska doser har inte kopplats till manlig infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nitrofurantoin kan orsaka yrsel och dåsigheit. Om något av dessa uppträder bör patienten inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen försvunnit.

4.8 Biverkningar

Listan över biverkningar hos nitrofurantoin redovisas nedan per systemorganklass. Förekomsten av biverkningar definieras enligt följande princip: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats med nitrofurantoin

MedDRA klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens	sialadenit
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	agranulocytos, eosinofili, leukopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, aplastisk anemi, megaloblastisk anemi ¹
Immunsystemet	Sällsynta	exfoliativ dermatit, erythema multiforme (inkluderande Stevens-Johnsons syndrom).
	Ingen känd frekvens	allergiska hudreaktioner som t ex makulopapulösa, erytematösa eller eksematösa utslag, nässelutslag, hudutslag, angioödem. Lupusliknande syndrom (i samband med lungbiverkningar), anafylaktisk reaktion, kutan vaskulit.
Metabolism och nutrition	Sällsynta	anorexi
Psykiska störningar ²	Ingen känd frekvens	depression, eufori, förvirring, psykotiska reaktioner, huvudvärk ² .
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	benign intrakraniell tryckökning
	Ingen känd frekvens	perifer neuropati (inkluderande optikusneurit) med symtom av både sensorisk och motorisk karaktär som kan bli allvarliga eller irreversibla, optikusneurit, nystagmus, yrsel, somnolens.

MedDRA klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Hjärtat	Sällsynta	kollaps, cyanos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	akuta lungbiverkningar ³ inkluderande feber, frossa ⁴ , bröstsmärta, dyspné, hosta, lunginfiltration med konsolidering eller pleurautgjutning ⁵ i bröstkorgen, vilket framgår av -röntgenbilder, eosinofili; subakuta lungbiverkningar inkluderande feber, eosinofili; kroniska lungbiverkningar inkluderande feber, köldfrossa, hosta, dyspné ⁶ , läkemedelsöverkänslighets-syndrom.
Magtarmkanalen	Sällsynta	illamående
	Ingen känd frekvens	kräkningar, buksmärta, diarré, pankreatit
Lever och gallvägar	Sällsynta	obstruktionsikterus, kronisk hepatit ⁷ .
	Ingen känd frekvens	autoimmun hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	alopeci (övergående)
	Ingen känd frekvens	kutan vaskulit
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	superinfektioner orsakade av svampar eller resistent organismer (som t ex <i>Pseudomonas</i> ⁸)
	Ingen känd frekvens	interstitiell nefrit
Medfödda och/eller genetiska störningar	Sällsynta	hemolytisk anemi/G6PD--brist-anemi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	asteni, artralgi

¹ Behandlingen ska avbrytas, varefter blodvärdena i allmänhet återgår till det normala

² Behandlingen ska sättas ut vid första tecken på neurologiska och/eller psykologiska effekter.

³ Om någon av följande luftvägsreaktioner uppträder ska detta läkemedel sättas ut.

⁴ Akuta biverkningar i lungorna uppträder vanligen under den första behandlingsveckan och är reversibla efter utsättande av behandlingen.

⁵ Påvisas med röntgendiagnostik.

⁶ Kroniska lungbiverkningar förekommer i sällsynta fall hos patienter som får kontinuerlig behandling i 6 månader eller mer, och är vanligare hos äldre patienter. Lungbiverkningar uppträder ibland tillsammans med förändringar på EKG. Lungfunktionen kan vara permanent nedsatt även efter avslutad behandling.

⁷ Dödsfall har rapporterats. Obstruktionsikterus är i allmänhet kopplad till korttidsbehandling (vanligtvis upp till 2 veckor). Kronisk hepatit, som ibland kan leda till nekros, är i allmänhet kopplad till långtidsbehandling (vanligtvis 6 månader). Behandlingen ska sättas ut vid första tecken på levertoxicitet. Se avsnitt 4.4.

⁸ Dessa är begränsade till urinvägarna, eftersom undertryckandet av den normala bakteriefloran inte sker någon annanstans i kroppen.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom och tecken på överdosering omfattar bukirritation, illamående och kräkningar.

Behandling

Specifik antidot saknas, men nitrofurantoin kan vid behov hemodialyseras. Vid intag som skett nyligen (inom en timme) är rutinbehandlingen framkallande av kräkning eller magsköljning. Övervakning av blodstatus, leverfunktion och lungfunktionstest rekommenderas. För att främja utsöndringen av nitrofurantoin i urinen bör ett högt vätskeintag bibehållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva medel för systemiskt bruk, ATC-kod: J01XE01

Verkningsmekanism

Nitrofurantoin tillhör gruppen nitrofuraner. Terapeutiskt aktiva koncentrationer uppnås endast i urinen. Den antibakteriella effekten av nitrofurantoin är som störst i sur urin, och pH-värden högre än 8 kan medföra att effekten avtar. Den exakta verkningsmekanismen är okänd. Flera verkningsmekanismer finns beskrivna. Nitrofurantoin hämmar ett flertal bakteriella enzymer. Det hämmar också bakteriella ribosomproteiner och orsakar därmed fullständig hämning av bakteriell proteinsyntes. Nitrofurantoin kan även orsaka skador på DNA.

Resistens

Resistens uppkommer sällan under behandling med nitrofurantoin, möjligen beroende på att nitrofurantoin har flera olika verkningsmekanismer. Resistens kan uppkomma vid långtidsbehandling. Plasmidkodad resistens har rapporterats hos *E.coli*. Nedsatt känslighet har observerats hos ESBL-producerande tarmbakterier. Resistensen kan bero på förlust av nitrofuranreduktaser som bildar de aktiva intermediärprodukterna.

Tabell 2: Tolkningskriterier för känslighetsbestämning av nitrofurantoin

	MIC-brytpunkt (mg/liter)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (endast okomplicerade urinvägsinfektioner)	S ≤ 64, R > 64 mg/liter
<i>Enterococcus faecalis</i> (endast okomplicerade urinvägsinfektioner)	S ≤ 64, R > 64 mg/liter
<i>Streptococcus agalactiae</i> (endast okomplicerade urinvägsinfektioner)	S ≤ 64, R > 64 mg/liter
<i>Escherichia coli</i> (endast okomplicerade urinvägsinfektioner)	S ≤ 64, R > 64 mg/liter.

Nedanstående listor ger en översikt över mikroorganismer som är relevanta för indikationerna:

Vanligtvis känsliga species:

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermis

Staphylococcus saprophyticus

Enterococcus faecalis

Escherichia coli

Species hos vilka förvärvad resistens kan vara ett problem:

Citrobacter spp

Enterobacter spp

Klebsiella spp

Naturligt resistenta organismer

Proteus spp

Pseudomonas spp

Serratia spp

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Klinisk farmakologi

En Foragen 100 mg kapslar med modifierad frisättning innehåller två former av nitrofurantoin. 25 % av dosen utgörs av makrokristallint nitrofurantoin, som har långsammare upplösning och absorption än mikrokristaller av nitrofurantoin. De återstående 75 % av dosen utgörs av mikrokristallint nitrofurantoin i en pulverblandning som vid exponering för gastrointestinala vätskor bildar en gelmatris, som resulterar i modifierad frisättning av den aktiva substansen över tid.

Absorption

Nitrofurantoin absorberas snabbt i den övre delen av magtarmkanalen. Intag tillsammans med mat eller mjölk ökar absorptionen. Plasmakoncentrationerna är låga vid terapeutiska doser, med maxvärden som vanligtvis understiger 1 µg/ml.

Distribution

Nitrofurantoin är till 60-77 % bundet till plasmaalbumin. Distributionen sker över intra- och extracellulära vävnadskomponenter. Små mängder nitrofurantoin kan passera placenta.

Metabolism

Cirka 60 % av den administrerade dosen nitrofurantoin metaboliseras huvudsakligen enzymatiskt till mikrobiologiskt inaktiva aminofuraner, vilket kan leda till brunfärgning av urinen.

Eliminering

Halveringstiden i blod eller plasma uppskattas till cirka 60 minuter. Cirka 20-25 % av de 2 dagliga doserna nitrofurantoin återfinns oförändrat i urinen. I genomsnitt uppnås maximala koncentrationer på över 100 µg/ml i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Data saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Talk (E553b)

Majsstärkelse

Karbomerer

Povidon (E1201)

Laktosmonohydrat

Sackaros

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhölje:

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatin
Indigokarmin (E132)

Märkfärg

Shellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Stark ammoniaklösning (E527)
Renat vatten
Kaliumhydroxid (E525)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartongemballage innehållande PVC/PCTFE/aluminiumblister av standardtyp med 2, 6, 14 eller 20 kapslar vardera.

Förpackningsstorlekar: 2 kapslar (1 blister x 2 kapslar), 6 kapslar (3 blister x 2 kapslar), 14 kapslar (1 blister x 14 kapslar) och 20 kapslar (2 blister x 10 kapslar).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion and övrigt hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CNX Therapeutics Ireland Limited
5th floor Rear
Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4
Dublin
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41052

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. Datum för översyn av produktresumén

27.11.2023