

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

**NIFURAN**  
50 mg, kapsula tvrda  
*nitrofurantoin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

NIFURAN 50 mg: 1 kapsula sadrži 50 mg nitrofurantoina kao aktivnu supstancu.  
Za kompletan popis pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

### 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Nitrofurantoin se koristi u liječenju i profilaksi akutnih i rekurentnih, nekomplikovanih infekcija donjeg dijela mokraćnog sistema, pijelitisa bilo spontanog ili nakon hirurških zahvata.

Nitrofurantoin je posebno indikovano u liječenju infekcija koje uzrokuju osjetljivi sojevi sljedećih mikroorganizama: *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Citrobacter*, *Klebsiella* i *Enterobacter*.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

**Akutne, nekomplikovane infekcije mokraćnog sistema**  
50 mg četiri puta na dan kroz 7 dana.

**Teške hronične rekurentne infekcije**  
100 mg četiri puta na dan kroz 7 dana.

**Dugotrajna supresivna terapija**  
50 do 100 mg jedanput na dan.

**Profilaktička terapija kod hirurških zahvata**  
50 mg četiri puta na dan kroz cijelo vrijeme trajanja zahvata te 3 dana nakon zahvata.

**Dojenčad i djeca starija od 3 mjeseca**  
**Akutne, nekomplikovane infekcije mokraćnog sistema**  
3 mg/kg tjelesne mase na dan podijeljeno na četiri pojedinačne doze kroz 7 dana.

**Supresivna terapija**  
1 mg/kg tjelesne mase jedanput na dan.

**Starija populacija**  
Ukoliko funkcija bubrega nije značajno oštećena tada se mogu primijeniti doze za odrasle. Pogledajte rizike i mjere opreza povezane sa dugotrajnom terapijom nitrofurantoinom kod starijih osoba (vidi dio 4.8.).

### 4.3. Kontraindikacije

Nitrofurantoin se ne smije primjenjivati kod:

- bolesnika preosjetljivih na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnika preosjetljivih na ostale lijekove iz grupe nitrofurana
- bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega kada je klirens kreatinina manji od 45 ml/minuti.

Nitrofurantoin se može koristiti s oprezom kao kratkotrajna terapija samo za liječenje nekomplikovanih infekcija donjeg urinarnog trakta u pojedinačnim slučajevima uz klirens kreatinina između 30-44 ml/min za liječenje otpornih patogena, kada se očekuje da korist nadmašuje rizik.

- bolesnika s deficijencijom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G-6-PD) (vidjeti dio 4.6)
- akutnoj porfiriji
- dojenčadi mlađe od 3 mjeseca te trudnica u terminu poroda (tokom trudova i poroda) zbog teoretske mogućnosti pojave hemolitičke anemije kod fetusa ili u novorođenčeta uslijed nezrelosti enzimskog sistema unutar eritrocita.

### 4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Nitrofurantoin nije djelotvoran u liječenju infekcija bubrežnog parenhima kod unilateralno oštećene funkcije bubrega. U slučajevima rekurentnih i teških infekcija prvo treba isključiti moguće uzroke koji se trebaju liječiti hirurškim zahvatom.

Nitrofurantoin se mora primijeniti s oprezom kod bolesnika s bolestima pluća, poremećajem funkcije jetre, poremećajem nervnog sistema i alergijskom diatezom, jer ova i druga postojeća stanja mogu prikriti znakove neželjenih reakcija na ovaj lijek.

Tokom primjene ovog lijeka zabilježena je periferna neuropatija i sklonost prema perifernoj neuropatiji koja može postati teška ili ireverzibilna, te ovo stanje može biti i opasno po život. Stoga se liječenje mora prekinuti kod prvih znakova nervnog poremećaja (parestezije).

Nitrofurantoin se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s anemijom, dijabetes melitusom, neravnotežom elektrolita te bolesnika u stanjima iscrpljenosti i nedostatkom vitamina B (posebno folata).

Zabilježene su akutne, subakutne i hronične plućne reakcije u bolesnika liječenih s nitrofurantoinom. U slučaju pojave takvih reakcija, terapiju ovim lijekom treba odmah prekinuti.

Moguća je pojava hroničnih plućnih reakcija (uključujući plućnu fibrozu i difuzni intersticijski pneumonitis), koje se mogu razvijati podmklo i češće su kod starijih bolesnika. Zbog toga je nužno pažljivo praćenje plućnog stanja kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji (pogotovo starijih bolesnika).

Bolesnike treba također pažljivo pratiti kako bi se uočili prvi znakovi hepatitisa (posebno kod dugotrajne terapije).

Mokraća može biti žute ili smeđe boje nakon uzimanja nitrofurantoina.

Kod bolesnika koji uzimaju nitrofurantoin česta je pojava lažno pozitivnog nalaza glukoze u mokraći (ako se vrši pretraga na reducirajuće tvari).

Potrebno je odmah prekinuti terapiju kod prvih znakova hemolize kod bolesnika kod kojih se sumnja na deficit enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G-6-PD).

Gastrointestinalne neželjene reakcije mogu se umanjiti uzimanjem lijeka s hranom, mlijekom ili prilagodbom doze nitrofurantoina.

Kod dugotrajne terapije potrebno je pažljivo pratiti zdravstveno stanje bolesnika kako bi se uočili znakovi hepatitisa, plućnih simptoma ili drugi znakovi toksičnosti lijeka.

Potrebno je prekinuti terapiju nitrofurantoinom ukoliko dođe do pojave neobjašnjivih plućnih, jetrenih, hematoloških ili neuroloških simptoma.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Zabilježene su sljedeće interakcije:

- povećana apsorpcija s hranom ili tvarima koje usporavaju pražnjenje želuca
- smanjena apsorpcija s magnezijevim trisilikatom
- probenecid i sulfpirazon smanjuju izlučivanje nitrofurantoina putem bubrega
- alkalizacija mokraće i inhibitori karboanhidraze smanjuju antibakterijsko djelovanje nitrofurantoina
- antagonizam s hinolonskim antibioticima (smanjuju antibakterijsku djelotvornost nitrofurantoina)
- interferencija s nekim testovima za određivanje glukoze u mokraći.

Budući da nitrofurantoin pripada skupini antimikrobnih tvari, za posljedicu ima i sljedeće interakcije:

- cjepivo protiv tifusa (oralno): antimikrobnici inaktiviraju oralno cjepivo protiv tifusa.

#### 4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

##### Trudnoća

Studije na životinjama nisu pokazale teratogeni učinak nitrofurantoina. Nitrofurantoin se nalazi u širokoj kliničkoj primjeni više od 50 godina te je dobro dokumentovrana prikladnost njegove primjene u trudnoći. Doduše treba imati na umu da neželjene reakcije koje se mogu javiti kod trudnica mogu imati neželjena djelovanja na tok trudnoće. Lijek se stoga mora primjenjivati u najmanjoj mogućoj djelotvornoj dozi za određenu indikaciju, isključivo nakon pažljive procjene.

Nitrofurantoin je kontraindikovano kod dojenčadi mlađe od 3 mjeseca i kod trudnica za vrijeme trajanja trudova i poroda, zbog mogućeg rizika pojave hemolize nezrelih eritrocita kod dojenčadi.

##### Dojenje

Nitrofurantoin je prisutan u majčinom mlijeku u tragovima te je potrebno privremeno izbjegavati dojenje, ako se zna ili se sumnja da kod dojenčeta postoji deficit u enzimskom sistemu eritrocita (uključujući deficit G-6-PD).

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nitrofurantoin može uzrokovati omaglicu i pospanost, stoga bolesnik ne smije voziti ili raditi na mašinama ukoliko primijeti navedene neželjene reakcije..

#### 4.8. Neželjena djelovanja

Učestalost nuspojava kod nitrofurantoina kreće se oko 10%.

##### Poremećaji respiratornog sistema

Ukoliko dođe do pojave nekih od ispod navedenih poremećaja dišnog sistema, primjenu ovog lijeka treba prekinuti.

Akutne plućne reakcije obično se javljaju unutar prve sedmice liječenja te su reverzibilne uz istovremeni prekid terapije ovim lijekom. Ove reakcije obično prati povećana tjelesna temperatura, groznica, kašalj, bol u prsima, dispneja, plućna infiltracija s konsolidacijom ili pleuralnim izljevom vidljivim na RTG snimci pluća te eozinofilija. U subakutnim plućnim reakcijama pojava povišene tjelesne temperature i eozinofilije je manje učestala u odnosu na akutne reakcije.

Hronične plućne reakcije javljaju se rijetko kod bolesnika koji su primali kontinuiranu terapiju tokom šest ili više mjeseci te su češće kod starijih bolesnika. Zabilježene su promjene na EKG-a povezane s plućnim reakcijama.

Manji simptomi poput povišene tjelesne temperature, groznice, kašlja i dispneje mogu postati značajni. Rijetko su zabilježeni kolaps i cijanoza. Težina hroničnih plućnih reakcija te njihovo rješavanje je

povezano s dužinom trajanja terapije nakon pojave prvih kliničkih znakova. Stoga je važno što ranije prepoznati simptome. Plućna funkcija može biti trajno oštećena, čak i nakon prekida terapije.

#### **Poremećaji probavnog sistema**

Zabilježene su pojave mučnine i anoreksije. Povraćanje, bol u abdomenu i proljev su manje česti poremećaji probavnog sistema.

#### **Poremećaji jetre i žuči**

Jetrene reakcije uključujući holestatsku žuticu i hronični aktivni hepatitis rijetko se javljaju. Zabilježeni su i smrtni slučajevi. Holestatska žutica je obično povezana s kratkotrajnom terapijom (obično do dvije sedmice). Hronični aktivni hepatitis, koji katkad može uzrokovati hepatičku nekrozu, povezan je s dugotrajnom terapijom (obično nakon šest mjeseci). Nastup ovih reakcija može biti neprimjetan. Liječenje ovim lijekom treba prekinuti kod prvih znakova hepatotoksičnosti.

#### **Poremećaji nervnog sistema**

Periferna neuropatija (uključujući optički neuritis) sa senzoričkim ili motoričkim simptomima, koji mogu postati teški ili ireverzibilni, nisu često zabilježeni. Manje učestale reakcije za koje nije ustanovljen uzročno-posljedični odnos uključuju depresiju, euforiju, konfuziju, psihotičke reakcije, nistagmus, vrtoglavicu, omaglicu, asteniju, glavobolju i omamljenost. Liječenje treba prekinuti kod prvih znakova poremećaja nervnog sistema.

#### **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

Zabilježene su agranulocitoza, leukopenija, granulocitopenija, hemolitička anemija, trombocitopenija, megaloblastična anemija, hemolitička anemija zbog nedostatka glukoza-6-fosfat dehidrogenaze te eozinofilija. Rijetko je zabilježena i aplastična anemija. U najvećem broju slučajeva do normalizacije krvne slike dolazi nakon prekida terapije.

#### **Poremećaji imunološkog sistema**

Zabilježene su alergijske kožne reakcije koje se pojavljuju kao angioneurotski edem, makulopapularne, eritematozne ili ekcematozne kožne promjene, urtikarija, kožni osip i svrbež.

Zabilježen je sindrom sličan lupusu koji je povezan s plućnim reakcijama na nitrofurantoin. Također su rijetko zabilježeni slučajevi ekfolijativnog dermatitisa i *erythema multiforme* (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom). Druge zabilježene reakcije preosjetljivosti uključuju anafilaksu, sialadenitis, pankreatitis, povišenu tjelesnu temperaturu uzrokovanu lijekom i artralgiu.

#### **Drugi poremećaji**

Zabilježeni su slučajevi prolazne alopecije i benigne intrakranijalne hipertenzije.

Kao što je slučaj i s drugim antimikrobnim lijekovima, može doći do superinfekcije s rezistentnim mikroorganizmima poput *Pseudomonasa* ili gljivica.

Ove superinfekcije su ograničene na urogenitalni sistem jer na drugim dijelovima tijela ne dolazi do supresije fiziološke flore.

#### **Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
  - putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba)
- Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja uključuju iritaciju želuca, mučninu i povraćanje.

Ne postoji specifičan antidot. Nitrofurantoin se može iz krvotoka ukloniti hemodijalizom.

U slučaju da je lijek uzet neposredno prije javljanja ljekaru, potrebno je izazvati povraćanje ili primijeniti ispiranje želuca. Preporučljivo je pratiti krvnu sliku te funkciju jetre i pluća.

Potrebno je uzimanje većih količina tekućine kako bi se ubrzalo izlučivanje lijeka putem bubrega.

### 5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

#### 5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: ostali antimikrobnici.

ATC: J01XE01

Nitrofurantoin je antimikrobna tvar širokog spektra djelovanja, koja je djelotvorna protiv većine uzročnika infekcija mokraćnog sistema. Široki spektar mikroorganizama osjetljivih na baktericidno djelovanje ovog lijeka uključuje uzročnike:

- *Escherichia coli*
- *Enterococcus faecalis*
- *Klebsiella spp.*
- *Enterobacter spp.*
- *Staphylococcus spp.*, npr. *S. Aureus*, *S. Saprophyticus*, *S. Epidermidis*
- *Citrobacter spp.*

Većina sojeva uzročnika *Proteus* i *Serratia* su rezistentni na djelovanje nitrofurantoina.

Svi sojevi uzročnika *Pseudomonas* su rezistentni na djelovanje ovog lijeka.

#### 5.2. Farmakokinetičke osobine

Oralno nitrofurantoin se apsorbira u gornjem gastrointestinalnom traktu i brzo se izlučuje u urin. Koncentracije u krvi pri terapijskim dozama su obično niske sa poluvremenom eliminacije od oko 30 minuta.

Maksimalno mokraćno izlučivanje obično se javlja 2-4 sata nakon primjene nitrofurantoina. Primjećeno je da se 40-45 % primjene doze lijeka izluči nepromijenjeno.

#### 5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Zabilježen je karcinogeno djelovanje nitrofurantoina u studijama na životinjama, međutim, podaci iz humanih studija te široka primjena kod ljudi kroz razdoblje od preko 50 godina ne ukazuju na ovu mogućnost.

### 6. FARMACEUTSKI PODACI

#### 6.1. Popis pomoćnih supstanci

- laktoza monohidrat
- natrijum lauril sulfat
- kolidni silicij dioksid
- magnezij stearat.

#### 6.2. Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

#### 6.3. Rok trajanja

Rok upotrebe 2 godine od datuma proizvodnje.

#### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

NIFURAN čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!  
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Kartonska kutija lijeka sa 30 kapsula od 50 mg nitrofurantoina u blister pakovanju (3 blistera x 10 kapsula).

#### **6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova**

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

#### **6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

#### **7. PROIZVOĐAČ ( administrativno sjedište )**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA ( mjesto puštanja lijeka u promet )**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

#### **NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

#### **8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje lijeka u promet**

04-07.3-2-2409/16 od 26.04.2017.