

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Furolin 50 mg tvrdé tobolky
Furolin 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Furolin 50 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg makrokrytalického nitrofurantoinu.
Furolin 100 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg makrokrytalického nitrofurantoinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Furolin 50 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 98,32 mg laktosy.
Furolin 100 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 196,65 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Furolin 50 mg: tvrdá želatinová tobolka o délce přibližně 16 mm a průměru přibližně 6 mm, se žlutým víčkem a bílým tělem, obsahující žlutý prášek
Furolin 100 mg: tvrdá želatinová tobolka o délce přibližně 19 mm a průměru přibližně 7 mm, se žlutým víčkem a žlutým tělem, obsahující žlutý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Furolin je indikován

- u dospělých, dospívajících a dětí od 7 let k léčbě akutních nekomplikovaných infekcí dolních močových cest způsobených citlivými kmeny (viz bod 5.1),
- u dospívajících a dospělých k profylaxi recidivujících nekomplikovaných infekcí dolních močových cest.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající

Akutní nekomplikované infekce dolních močových cest: 200 mg - 400 mg /den ve 3-4 dávkách (tj. každých 8 nebo 6 hodin) po dobu 3-5 dní.

Dlouhodobá profylaxe recidivujících nekomplikovaných infekcí dolních močových cest: 50-100 mg večer před spaním.

Pediatrická populace

Akutní nekomplikované infekce dolních močových cest:

Děti od 7 let do 12 let s tělesnou hmotností vyšší než 29 kg:

Tělesná hmotnost 29 až 42 kg: 4x denně 50 mg (po 6 hodinách)
Tělesná hmotnost nad 42 kg: 4x denně 50 mg nebo 3x denně 100 mg (po 6 nebo 8 hodinách)
Délka léčby: 3-5 dní

Přípravek není indikován pro děti s tělesnou hmotností nižší než 29 kg.

Starší pacienti

Pokud není přítomen stupeň poruchy funkce ledvin, při kterém je nitrofurantoin kontraindikován (viz bod 4.3), má být použita normální dávka pro dospělé. Viz opatření a rizika pro starší pacienty spojená s dlouhodobou léčbou (viz bod 4.8).

Porucha funkce ledvin

Nitrofurantoin je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce ledvin s eGFR nižší než 45 ml/min (viz body 4.3).

Způsob podání

Perorální podání. Užívá se nejlépe s jídlem, mlékem nebo jogurtem, aby se optimalizovala biologická dostupnost a gastrointestinální snášenlivost.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, ostatní nitrofurany nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- porucha funkce ledvin s eGFR nižší než 45 ml/min;
- deficit glukoso-6-fosfát dehydrogenázy (viz bod 4.4);
- akutní porfyrie
- U dětí do tří měsíců věku a u těhotných žen v termínu porodu (během porodu a při porodu) je nitrofurantoin kontraindikován z důvodu teoretické možnosti hemolytické anémie u plodu nebo u novorozence v důsledku nezralých erytrocytových enzymových systémů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Protože již existující stavy mohou maskovat nežádoucí účinky na plíce a játra, má být nitrofurantoin používán s opatrností u pacientů s onemocněním plic, poruchou funkce jater, neurologickými poruchami a alergickou diatézou.

Vyskytla se periferní neuropatie a náchylnost k periferní neuropatii, která se může stát závažnou nebo ireverzibilní a může být život ohrožující. Proto má být léčba přerušena při prvních známkách nervového postižení (parestzie).

Nitrofurantoin má být používán s opatrností u pacientů s anemií, diabetem mellitem, elektrolytovou dysbalancí, nedostatkem vitamínu B (zejména folátu) a výrazně oslabujícími onemocněními.

U pacientů léčených nitrofurantoinem byly pozorovány akutní, subakutní a chronické plicní reakce. Dojde-li k těmto reakcím, má být okamžitě přerušeno podávání nitrofurantoinu.

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

Hepatotoxicita

Vzácně dochází k jaterním reakcím, včetně hepatitidy, autoimunitní hepatitidy, cholestatické žloutenky, chronické aktivní hepatitidy a nekrózy jater. Byla hlášena i úmrtí. Nástup chronické hepatitidy může být pozvolný, pacienti mají být pravidelně monitorováni ve smyslu změn biochemických testů, které mohou poškození jater indikovat. Pokud dojde k výskytu hepatitidy, je třeba ihned ukončit používání léčiva a přijmout příslušná opatření.

Po užití nitrofurantoinu může být moč zbarvena žlutě nebo hnědě.

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

U pacientů s podezřením na deficit glukoso-6-fosfát dehydrogenázy má být podávání nitrofurantoinu přerušeno při jakýchkoli známkách hemolýzy.

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

Pokud se objeví jinak neobjasněné plicní, jaterní, hematologické nebo neurologické syndromy, léčba nitrofurantoinem se má přerušit.

Nitrofurantoin nemá být používán dlouhodobě, s výjimkou případů, kdy neexistuje léčebná alternativa (viz bod 5.3.).

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- Snížená absorpce při současném užití s antacidy (na bázi hořečnaté nebo hlinité soli) a metoklopramidem.
- Snížená renální exkrece nitrofurantoinu při současném užití s probenecidem a sulfinpyrazonem.
- Snížená antibakteriální aktivita při současném užití s inhibitory karboanhydrázy a při alkalizaci moči.
- Antibakteriální antagonismus s chinolonovými antiinfektivy.
- Interference s některými testy na glukosu v moči (viz bod 4.4).
- Protože nitrofurantoin patří do skupiny antibakteriálních látek, bude inaktivovat perorální tyfovou vakcínu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nitrofurantoin se ve velkém rozsahu klinicky používá od roku 1952 a jeho podávání těhotným ženám bylo dobře zdokumentováno.

Některé studie na zvířatech prokázaly embryotoxické účinky (viz bod 5.3). Výsledky studií hodnotících vztah mezi podáním nitrofurantoinu a vrozenými vadami jsou protichůdné.

Lék má být používán podle potřeby pro konkrétní indikaci, pouze po pečlivém posouzení.

Nitrofurantoin je kontraindikován u těhotných žen během porodu, protože existuje riziko hemolýzy u novorozenců (viz bod 4.3).

Kojení

Hladiny nitrofurantoinu v mateřském mléce jsou obvykle velmi nízké, pouze v jedné studii byly hladiny vyšší, když byl nitrofurantoin podáván s jídlem s vysokým obsahem tuku (kojené děti tak dostaly s mateřským mlékem přibližně 6 % mateřské dávky po přepočtu na tělesnou hmotnost).

Existuje potenciální riziko hemolýzy vyvolané nitrofurantoinem během prvních 8 dnů po narození u donošených novorozenců (s delší dobou u předčasně narozených novorozenců) a u kojenců s nedostatkem G6PD.

Nitrofurantoin lze během kojení s opatrností používat (nejlépe ne s jídlem s vysokým obsahem tuku), ale u kojených dětí je třeba sledovat výskyt průjmu, což je možné riziko. Nitrofurantoin se však nemá podávat kojícím matkám velmi malých novorozenců (u donošených novorozenců během prvního týdne života) a kojených dětí s nedostatkem G6PD v jakémkoli věku.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly toxicitu pro reprodukční orgány u samců a samic hlodavců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Furolin má vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat závratě a ospalost a pacient nemá řídit ani obsluhovat stroje, pokud je takto ovlivněn.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže je uveden seznam nežádoucích účinků v tabulce:

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a následujících frekvencí:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Aplastická anémie ^a , agranulocytóza, eozinofilie, leukopenie, granulocytopenie, hemolytická anémie/hemolytická anémie v důsledku deficitu G6PD, trombocytopenie, megaloblastická anémie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Exfoliativní dermatitida a erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom
	Není známo	Alergické kožní reakce projevující se jako makulopapulární erytém nebo ekzémové vyrážky, kopřivka, vyrážka, angioneurotický edém, kožní vaskulitida. Lupus-like syndrom ^c Léková horečka, bolest kloubů, pankreatitida, anafylaxe a sialoadenitida.
Psychiatrické poruchy	Vzácné	Deprese, euforie, zmatenost, psychotické reakce.
Poruchy nervového systému	Vzácné	Nystagmus, astenie, bolest hlavy, ospalost. Periferní neuropatie (včetně optické neuritidy, senzorického nebo motorického postižení), která se může stát závažnou nebo ireverzibilní ^d
	Není známo	Benigní intrakraniální hypertenze.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Chronické plicní reakce ^e
	Není známo	Akutní plicní reakce
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Zvracení, bolest břicha a průjem
	Není známo	Nauzea, anorexie.
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Jaterní reakce včetně cholestatické žloutenky a aktivní chronické hepatitidy ^b
	Není známo	Autoimunitní hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Přechodná alopecie
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Intersticiální nefritida

a. Hladiny v krvi byly obvykle normalizovány ukončením léčby.

b. Cholestatická žloutenka je obvykle spojena s krátkodobou léčbou (obvykle až 2 týdny).

Chronická aktivní hepatitida, která občas vede k jaterní nekróze, je obvykle spojena s dlouhodobou léčbou (obvykle po 6 měsících), projevy jsou plíživé. Léčba má být přerušena při prvních známkách hepatotoxicity.

c. Souvisí s plicními reakcemi na nitrofurantoin.

- d. Léčba musí být přerušena při prvních známkách neurologických příznaků.
- e. Chronické plicní reakce se vzácně vyskytují u pacientů, kteří dostávali léčbu nepřetržitě po dobu 6 měsíců nebo déle, a častěji se vyskytují u starších pacientů. Plicní reakce jsou někdy spojeny se změnami EKG. Mírné příznaky, jako je horečka, zimnice, kašel nebo dušnost, mohou být významné. Kolaps a cyanóza byly hlášeny zřídka. Zdá se, že závažnost chronických plicních reakcí a jejich stálost jsou spojeny s délkou léčby po nástupu prvních klinických příznaků. Je důležité tyto příznaky rozpoznat co nejdříve. Funkce plic může být trvale poškozena i po ukončení léčby.
- f. Akutní plicní reakce se obvykle objevují během prvního týdne léčby a jsou reverzibilní po ukončení léčby. Akutní plicní reakce se obvykle projevují horečkou, zimnicí, kašlem, bolestí na hrudi, dušností, plicní infiltrací s konsolidací nebo pleurálním výtokem na rentgenu hrudníku a eozinofilií. Při subakutních plicních reakcích se horečka a eozinofilie vyskytují méně často než v akutní formě.

Různé

Stejně jako u jiných antimikrobiálních látek se mohou vyskytnout sekundární infekce houbami nebo rezistentními organismy, jako jsou pseudomonády. Ty však zůstávají omezeny na močový trakt, protože inhibice normální bakteriální flóry se nikde jinde v těle neobjeví.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Symptomy

Známky a příznaky předávkování zahrnují podráždění žaludku, nauzeu a zvracení.

Léčba

Není známo žádné specifické antidotum. Nitrofurantoin však může být v případě nutnosti hemodialyzován. Standardní léčba zahrnuje v případě nedávného požití vyvolání zvracení nebo výplach žaludku. Doporučuje se sledovat celkový krevní obraz, funkce jater a plicní funkce. Pro podporu vylučování léčiva močí má být udržován vysoký příjem tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Makrokrystaly nitrofurantoinu, stabilní chemoterapeutické látky, patří mezi antiinfektiva odvozená od nitrofuranu a používají se jako antibakteriální látky při infekcích močových cest. Přípravek Furolin je účinný proti mnoha patogenním mikroorganismům v močovém traktu. Baktericidní účinek je založen na interferenci s enzymatickými systémy bakterií na interferenci se syntézou buněčné stěny, což minimalizuje vývoj rezistentních kmenů. Antibakteriální spektrum přípravku Furolin *in vitro* zahrnuje mimo jiné: *Escherichia coli*, *Enterococcus* (např. *Streptococcus faecalis*), *Citrobacter*, kmeny *Klebsiella* *Enterobacter*, *Staphylococcus* (např. *S. aureus* - *S. saprophyticus* - *S. epidermidis*). *In vivo* je většina močových patogenů nanitrofurantoinové makrokrystaly citlivá. Většina kmenů *Proteus* a *Serratia* je rezistentní. Některé kmeny skupiny *Enterobacter-Klebsiella* jsou rezistentní. Kmeny *Pseudomonas* jsou rovněž rezistentní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Makrokrystaly nitrofurantoinu mají dobře definovanou velikost krystalů. Tato vlastnost má za následek pomalejší uvolňování účinné látky. Zaručená absorpce zůstává dostatečná, což vede k lepší žaludeční toleranci. K absorpci dochází hlavně v horní části gastrointestinálního traktu a v případě užívání při jídle je téměř kompletní. Jídlo zvyšuje biologickou dostupnost nitrofurantoinu.

Distribuce

Kvůli jeho rychlé eliminaci jsou hladiny nitrofurantoinu v krvi zvláště nízké, obvykle 1-2 µ/ml. Asi 50 % nitrofurantoinu v krvi je vázáno na plazmatické proteiny. Cirkulace nitrofurantoinu v ledvinách pomocí trojitého transportního systému - glomerulární filtrace, tubulární exkrece a reabsorpce - vede k významným koncentracím této látky v renální tkáni a renální lymfě. Tyto koncentrace nitrofurantoinu jsou několikrát vyšší než hladiny v krvi. Nitrofurantoin prochází fetoplacentární bariérou a stopy nitrofurantoinu se mohou nacházet v mateřském mléce.

Biotransformace

Nitrofurantoin je částečně metabolizován v játrech.

Eliminace

Sérový poločas nitrofurantoinu je 20-30 minut. Průměrné vylučování nezměněné molekuly močí představuje přibližně 35-38 % perorální dávky. Vylučování močí zajišťuje přiměřené koncentrace léčiva v moči v rozmezí od 125 do 150 µ/ml po jednorázové perorální dávce 100 mg makrokrystalů nitrofurantoinu až po více než 350 µg/ml po dávkách 4 x 100 mg za den (baktericidní pro většinu patogenních bakterií v močovém traktu). V případě poruchy funkce ledvin může dojít k hromadění přípravku v krvi se zvýšenou toxicitou a sníženou účinností (viz bod 4.3 Kontraindikace). Vynikající rozpustnost nitrofurantoinu v moči při pH 3,6 až 7,3 zabraňuje krystalizaci. Nitrofurantoin je aktivnější v kyselé moči.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech ukázaly, že podávání nitrofurantoinu způsobuje degenerativní změny ve vaječnicích a varlatech hlodavců v dávkách nižších než klinických (převáděno na jednotku plochy těla). U hlodavců se ukázalo, že podávání nitrofurantoinu během březosti je pro embryo toxické, včetně snížené životaschopnosti a růstu.

Nitrofurantoin má mutagenní vlastnosti *in vitro* a *in vivo*.

Údaje o dlouhodobé karcinogenitě u potkanů a myši prokázaly ovariální nádory u samic a méně výrazný účinek u samců na kosti a ledviny. Tyto nádory se považují za související s léčbou. Klinický význam těchto pozorování není znám. Nitrofurantoin proto nemá být používán dlouhodobě, s výjimkou případů, kdy neexistuje léčebná alternativa.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

monohydrát laktosy

kukuřičný škrob

mastek

Tělo tobolky:

želatina

žlutý oxid železitý (E 172) (pouze 100 mg)

oxid titaničitý (E 171)

Víčko tobolky:

žlutý oxid železitý (E 172)

oxid titaničitý (E 171)
želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr
Velikost balení: 30 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AV Medical CZ s.r.o., Dobronická 1257, 148 00 Praha 4 - Kunratice, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/149/19-C
42/150/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 1. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 10. 2022