

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

NIFURAN 50mg, капсули, тврди  
Nitrofurantion

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула содржи 50 mg нитрофурантоин како активна супстанца.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсули, тврди.

### 4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

#### 4.1 Терапевтски индикации

Нитрофурантоин делува бактерицидно на најчестите патогени предизвикувачи на уринарни инфекции, како на пр. *E. coli*, *енџерококи*, *стафилококи*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, и *Enterobacter*. Сите соеви на псеудомонас се резистентни на нитрофурантоин.

Индикации за примена на нитрофурантоин се:

- Третман на акутни инфекции на долниот дел на уринарниот систем предизвикани со осетливи предизвикувачи;
- Профилакса на рекурентни некомплицирани инфекции на долниот дел на уринарниот систем;
- Профилакса на инфекции на уринарниот систем по катетеризација или хируршка интервенција.

Нитрофурантоин не е индициран за третман на пиелонефритис и перинефритички апсцес.

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Нитрофурантоин треба да се зема за време на оброк или со чаша млеко.

#### Лекување на акутни инфекции

-Возрасни: 50 до 100 mg нитрофурантоин на секои 6 часа; при некомплицирани уринарни инфекции се препорачува помала доза: 50 mg нитрофурантоин на секои 8 часа или 100 mg нитрофурантоин на секои 12 часа.



-Деца: 3 mg/kg/ден поделено во 4 дози (на секои 6 часа). Кај деца со телесна тежина помала од 25 кг, би требало да се употребува нитрофурантоин во облик на суспензија.

Третманот треба да се трае седум дена или уште најмалку три дена по наод на стерилна урина.

#### ***Профилактика на рекурентни инфекции***

-Возрасни: 50-100 mg нитрофурантоин на ден пред спиење.

-Деца: 1 mg/kg/ден како еднократна доза или поделено во две дози.

#### ***Профилактика на катетеризација или хируршки интервенција:***

-четитри пати по 50 mg, на денот кога се изведува интервенцијата, како и во наредните три дена.

### **4.3 Контраиндикации**

Употребата на нитрофурантоин е контраиндицирана кај лица преосетливи на нитрофурантоин или на некои од помошните состојки на лекот.

Примената на нитрофурантоин е контраиндицирана кај пациенти со: олигурија, анурија, или значајно нарушена ренална функција (клиренс на креатинин помал од 60 ml/мин или значајно зголемени клинички вредности на креатинин во серум). Терапијата со нитрофурантоин кај таквите пациенти го зголемува ризикот од развој на токсичност на лекот поради неговата намалена елиминација.

Поради можноста за појава на хемолитичка анемија кај новороденото поради незрелиот ензимски систем на еритроцитите, нитрофурантоин е контраиндициран за примена за време на бременост, породувањето, кај деца под 3 месеци, како и кај доилки.

Нитрофурантоин може да предизвика хемолиза кај пациенти со дефицит на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа. Хемолизата се повлекува по прекин на употреба на нитрофурантоин и е индикација за прекин на терапијата.

Нитрофурантоин е контраиндициран за употреба кај пациенти со пневмонија, периферна невропатија, кај постари пациенти со инфекција на простата, односно кај пациенти со периренален апсцес и пиелонефритис.

Нитрофурантоин е контраиндициран за употреба кај пациенти со акутна порфирија.

### **4.4 Предупредување и мерки на претпазливост**

Лекот треба внимателно да се применува кај пациенти со оштетена ренална функција, оштетена хепатална функција, алергиска дијатеза, анемија, дијабетес, нарушен електролитен статус и дефицит на витамин Б (посебно фолати).



При долготрајна употреба на лекот потребно е внимателно да се следи функцијата на белите дробови, невролошкиот статус како и повремено да се прават функционални хепатални тестови.

Доколку за време на третманот со нитрофурантоин се јават симптоми асоцирани со централниот нервен систем, респираторниот систем, нарушување на хепаталната функција или анемија, треба веднаш да се прекине со употреба на лекот.

За време на третманот со нитрофурантоин треба да се избегнува консумирање алкохол.

Нитрофурантоин може да предизвика лажно позитивни резултати при одредување на гликозата во урината преку редукциски методи, меѓутоа не и со методот на гликоза-оксидаза.

Употребата на нитрофурантоин може да резултира со кафено пребојување на урината.

Болните со ретко наследно пореметување неподнесување на галактоза, Ларр-лактаза дефициенција или глукоза-галактоза малапсорпција не би требало да го употребуваат овој лек.

#### **4.5.Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

При истовремена употреба на нитрофурантоин со други лекови може да дојде до промена на фармакокинетските особини на лековите, што може да резултира со намалено дејство на нитрофурантоин или другиот лек или да се зголеми можноста за појава на несакани дејства.

Наведените лекови, при истовремена примена, можат да стапат во интеракција со нитрофурантин:

- налидиксична и оксолинична киселина, кинолони-во *ин виџро* услови нитрофурантоин го антагонизира ефектот на кинолоните, затоа не се препорачува истовремена употреба;
- магнезиум трисиликат- ја намалува апсорпцијата на нитрофурантоин. Механизмот на овој ефект најверојатно се должи на адсорпција на нитрофурантин на површината на магнезиум трисиликат.
- урикозуриците како пробенецид и сулфинпиразон може да ја инхибираат тубуларната секреција на нитрофурантоин. Последователното зголемување на вредностите на нитрофурантоин во плазмата може да резултира со зголемување на неговата токсичност, додека поради намаленото ниво на нитрофурантоин во урината доведува до негов намален антибактериски ефект во уринарниот систем.
- алкализација на урина или употреба на јаглородна анхидраза- ја намалуваат анти-бактериската активност на нитрофурантоин.
- употреба на лекови или храна што го пролонгираат празнањето на желудникот може да доведат до зголемена апсорпција на нитрофурантоин.

#### **4.6.Бременост и лактација**

##### **Бременост**



Нема податоци за асоцираност на употребата на нитрофурантоин кај трудници и појавата на конгенитални малформации. Податоците од испитувањата изведени кај животни со примена на високи дози нитрофурантоин не укажуваат на несакани ефекти врз репродукцијата. Резултатите од повеќе клинички испитувања не покажаа асоцираност на примената на лекот со зголемена фреквенција на конгенитални малформации.

Нитрофурантоин е контраиндициран за употреба на крај од бременоста како за време на партусот поради можноста за предизвикување на хемолитичка анемија кај новороденото.

Тертманот со нитрофурантоин се препорачува само кога според процена на докторот, потенцијалната корист за трудницата е поголема од можниот ризик за фетусот.

#### **Доење**

Нитрофурантоинот се излучува во мајчиното млеко во многу мали концентрации. Примената кај доилките се препорачува само кога, според проценка на докторот кој го воид лекувањето, потенцијалната корист за доилката е поголема од можните ризици за детето. Кај деца под еден месец односно доенчиња со дефицит на глукоза -6-фосфат дехидрогеназа, доењето или терапијата треба да се прекинат, во зависност од неопходноста од примена на нитрофурантоин кај мајката.

#### **4.7.Ефекти врз способноста за возење и управување со машини**

Не постојат податоци кои укажуваат на штетно влијание на нитрофурантоин, врз способноста за управување со возила и машини при негова употреба во препорачаните дози.

#### **4.8.Несакани ефекти**

Фреквенцијата на јавување на несаканите дејства на нитрофурантоин е околу 10%:

##### ***Нарушавања на респираџорниот систем и медијасџинални нарушувања***

Белодробни реакции на преосетливост се јавуваат во 0,001 % од случаите и мпже да се акутни, субакутни или хронични. Симптоми на акутните реакции се: зголемена телесна температура, тресење, кашлање, болка во градите, диспнеја, белодробни инфилтрати, плеврална ексудација и еозинофилија. Овие симптоми обично се јавуваат за време на првата недела од третманот и исечезнуваат брзо по прекин на терапијата. Кај субакутните реакции се јавува, диспнеја, сува кашлица, и слабост, кои најчесто не се асоцирани со грозница и еозинофилија. По прекин на терапијата рехабилитацијата трае неколку месеци. Ризикот за појава на хронична белодробна реакција на преосетливост е повисок кај пациентите кои користеле нитрофурантоин без прекин подолго од 6 месеци. Симптомите се јавуваат постепено и вклучуваат: прегресивна слабост, диспнеја при напор, кашлица, егзацербација на пулмонарната функција, во ретки случаи и температура. Радилошкиот и



хистолошкиот наод укажуваат на дифузен интерстицијски пневмонитис и/или фиброза. Интензитетот на овој тип на белодробна реакција односно степенот на резолуција зависат од време траењето на употреба на нитрофуранто по појава на првите симптоми. Белодробната функција може да биде трајно оштетена, дури и по прекин на третманот. Ризикот е се поголем ако симптомите покасно се препознаат.

#### ***Нарушувања на дигестивниот систем***

Несакани дејства најчесто се јавуваат во гастроинтестиналниот систем. Регистрирани се: гадење, флатулентност, повраќање, анорексија, ретко абдоминална болка и дијареа. Фреквенцијата на јавување на овие несакани дејства може да се намали со употреба на нитрофурантоин со храна или со прилагодување на дозата од лекот. Можно е и појава на псевдомембранозен колитис (предизвикувач е *Clostridium difficile*) што наложува прекин на третманот, а во потешки случаи и надоместок на течност и електролити како и примена на антибиотици. Забележани се спонтани случаи на сијалоденитис и панкреатитис.

#### ***Нарушување на хепатобилијарниот систем***

Несаканите реакции од овој тип ретко се јавуваат. Холестатска жолтица најчесто се јавува за време на првите две недели од третманот со нитрофурантоин. Хроничниот активен хепатитис кој може да резултира и со хепатална некроза, најчесто е последица на долготрајна употреба на нитрофурантоин (подолго од 6 месеци). Почетокот на оваа состојба може да е незабележителен. Првиот знак за хепатоксичност е индикација за прекин на терапијата.

#### ***Нарушувања на нервниот систем***

Несаканите дејства вклучуваат главоболка, вртоглавица, нистагмус, сомнолентност, поретко депресија, еуфорија, зголемување на интракранијалниот притисок. Во ретки случаи (0,0007%) можна е појава на периферна невропатија која се манифестира со парестезии, слабост како и губење на длабоки тетивни рефлекси. Предиспонирачки фактори за појава на невропатија се високи дози односно долготрајна употреба на нитрофурантоин, но и нарушена ренална функција, анемија, дијабетес, електролитен дисбаланс, дефицит на витамин Б како и исцрпувачки болести. Во ретки случаи можна е и појава на оптички невритис.

#### ***Нарушувања на крвта и лимфниот систем***

Кај луѓе со недостаток на глукоза-6-фосфат дехидрогеназа можна е појава на хемолитичка анемија. Забележани се и ретки случаи на мегалобластна анемија, гранулоцитопенија, агранулоцитоза, леукопенија, тромбоцитопенија односно еозинофилија.

#### ***Нарушувања на кожата и постојното ткиво***



Можни несакани ефекти се: осип, чешање, уртикарија, ангиоедем (се забележува со отекувања на усните, јазикот, лицето и периорбиталното ткиво, често асоциран со отежнато дишење) како и алергиски дерматитис.

#### **Нарушувања на имунолошкиот систем**

Реакции на перосетливост вклучително анафилактична реакција (со абдоминална болка, мачнина, повраќање, дијареа, слабост, хипотензија, бронхоконстрикција), провокација на астматичен напад кај астматичари, температура, болка во мускулите и зглобовите. Опишана е и појава на синдром сличен на лупус.

#### **4.9.Предозирање**

Симптомите на предозирање со нитрофурантоин вклучуваат иритација на желудникот, наузеа и повраќање.

Не постои специфичен антидот. Потребно е веднаш да се прекине со употреба на лекот, да се стимулира повраќање или да се изведе гастрична лаважа односно да се преземат супортивни мерки. Треба да се конзумираат што повеќе течности со цел да се зголеми уринарната елиминација на лекот. Нитрофурантоин може да се одстрани од крвта со хемодијализа.

## **5 ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ**

### **5.1 Фармакодинамски карактеристики**

Фармакотерапевтска група: останати антимикробни лекови.

АТС код: JO1XE01

Нитрофурантоин е антибактериска супстанција со висока специфичност на дејство при инфекции на уринарниот систем. Применет во ниски концентрации нитрофурантоин има бактериостатско дејство, додека во високи концентрации покажува бактерицидно дејство.

Делува на *Staphylococcus saprophyticus* и на *E. coli*. *In vitro* има дејство врз следниве грам позитивни аеробни микроорганизми: коагулаза-негативни стафилококи (вклучувајќи *S.epidermitis*), *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. agalactiae*, стрептококи од група Д како и виридианс стрептококи, а од грам негативните причинители делува на: *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *K. oxytoca* како и *K. ozaenae*. Нитрофурантоин не делува на повеќето припадници на *Proteus species* и на *Serratia species*. Не делува врз *Pseudomonas species*.

Бактериските флавопротеини го редуцираат нитрофурантоин до активни метаболите кои ги инактивираат или менуваат протеините на бактериските рибозоми и другите макромолекули, што резултира со инхибиција на



виталните процеси на бактериите како: аеробниот метаболизам, синтезата на протеини, ДНК, РНК, и на клеточниот ѕид.

Начинот на дејство на нитрофурантоин го објаснува недостатокот на стекната бактериска резистенција кон нитрофурантоин бидејќи би биле потребни цела низа на мутации што најверојатно би резултирало со смрт на бактеријата.

Не е испитана вкрстената резистенција со антибиотици и сулфонамиди; преносот на резистенција е многу редок феномен.

## **5.2 Фармакокинетски карактеристики**

Нитрофурантоин како полусинтетски антиминобен агенс припаѓа на 5-нитрофурани кои имаат карактеристична ефикасност при уринарни инфекции. Ефикасноста на нитрофурантоин во голем дел се должи на фармакокинетиката на лекот, посебно на неговата брза екскреција преку бубрезите.

Нитрофурантоин на пазарот се појавува во две кристални форми, микрокристална и почестата макрокристална форма. Разликата во кинетиката помеѓу овие две форми е во тоа што макрокристалите поспоро се апсорбираат и излучуваат, а и имаат помала биорасположивост во однос на микрокристалите на нитрофурантоин. Сепак нивото во урината е доволно за постигнување на целосен ефект.

### ***Апсорпција***

По перорална апликација нитрофурантоин брзо и скоро целосно (околу 95%) се ресорбира и постигнува максимална концентрација во плазмата по 1-4 часа. Кога лекот се аплицира со храна неговата ресорпција се зголемува, а терапискиот ефект трае подолго.

Храната ја подобрува и гастроинтестиналната толеранција на нитрофурантоин. При апликација на препорачаните дози, нивото на нитрофурантоин во плазмата не се зголемува над 2.0 mg/l.

### ***Дистрибуција***

Нитрофурантоин брзо се распределува низ организмот со волумен на дистрибуција од само 0,6 L/kg.

Нитрофурантоин во голем дел се врзува со протеините на плазмата (60-77%). Лекот се излучува во мајчиното млеко, и средниот сооднос помеѓу концентрацијата на лекот во млекото и серумската концентрација е 6,2 L.

### ***Биотрансформација***

Во повеќето ткива нитрофурантоин се метаболизира до инактивни метаболитикои можат да доведат до кафеава пребоеност на урината.



Нитрофурантоин во ткивата (како и во хепарот под дејство на цревната флора) се редуцира до метаболитот аминоксурантион.

### **Елиминација**

Нитрофурантоин преку филтрација и тубуларна екскреција брзо и обилно се елиминира со урината,. Околу 40% од лекот се излучуваат во непроменета форма во првите 24 часа, додека 17% се лачат во форма на метаболитот аминоксурантоин. Концентрациите на нитрофурантоин во урината од 15-46 mg/L се ефикасни против поголемиот број осетливи микроорганизми околу 6 часа.

Полувремето на елиминацијата на нитрофурантоин е околу 0,3-1 час. Елиминацијата на нитрофурантоин во урината покажува линеарна асоцираност со клиренсот на креатинин па може да се случи кај пациентите со нарушена гломеруларна функција концентрацијата на лекот во гломеруларниот филтрат да е под терапевско ниво, со истовремено присутни системски токсични концентрации во плазмата.

### **5.3.Претклинички податоци за безбедноста на лекот**

Резултатите од испитувањата за акутна токсичност на нитрофурантоин укажуваат на средна токсичност на лекот. Повеќекратната апликација на високи дози нитрофурантоин (повеќе од 20 пати повисоки од максималните дозволени дози кај луѓе) кај глвци и стаорци резултираше со атрофија на овариумот и тестисите.

Беа изведени испитувања за ефектот на макрокристален нитрофурантоин врз фертилитетот, ембриофеталниот развој како и преднаталниот и постнаталниот развој на плодот кај глвци, стаорци и хрчацци. анималните студии беа спроведени со употреба на дози повеќекратно повисоки (до 15 пати) од максималната дозволена доза кај луѓе. Примената на нитрофурантоин во овие испитувања не резултираше со појава на несакани дејства.

Во *in vitro* испитувањата, нитрофурантоин покажа мутагено дејство врз некои соеви на *Salmonella typhimurium* и *E.coli*, врз клетките на лимфом кај мишки (L5178Y) односно врз клеточната култура од овариум на кинескио хрчак. Нитрофурантоин не предизвика мутации во култури од клетки кај луѓе.

Во *in vitro* испитувањата кај глодари, употребата на нитрофурантоин не доведе до мутации. Мутагеноста на нитрофурантоин во одредени *in vitro* тестови е асоцирана со механизмот на дејство; не епозната сигнификантноста на овие резултати при апликација на лекот кај луѓе.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА**

### **6.1 Екципиенси**

- Лактоза монохидрат
- Натриум лаурел сулфат





- Колоиден силициум диоксид
- Магнезиум стеарат

### **6.2 Инкомпатибилност**

Нема податоци за инкопатибилност.

### **6.3 Рок на употреба**

2 години.

### **6.4 Посебни предупредувања за складирање**

Лекот треба да се подалеку од дофат на деца.

Да се чува на собна температура до 25°C чува во оригиналното пакување, заштитен од светлина.

### **6.5 Пакување**

Картонска кутија со 30 капсули од по 50 mg во блистери (3 блистериx10 капсули).

### **6.6 Упатство за ракување со отпадниот материјал**

Неупотребениот лек да се уништи согласно важечките локални прописи.

## **7. ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

### **Производител**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Доњи Бистарац б.б.,  
75300 Лукавац, Босна и Херцеговина.

### **Носител на одобрението за промет во Република Македонија**

Бифарм ДООЕЛ, Скопје, ул: Анкарска бр. 33 1/1, 1000 Скопје

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО**

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Март 2012 година

