

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Foragen 100 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 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. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel med modifierad frisättning

Varje kapsel 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 är avsett för vuxna och barn från 12 år för behandling av akuta okomplicerade nedre urinvägsinfektioner orsakade av mikroorganismer känsliga för nitrofurantoin (se avsnitt 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn från 12 år

Vuxna och barn från 12 år ska ta 2 kapslar dagligen: 1 kapsel på morgonen och 1 kapsel på kvällen (1 kapsel var 12:e timme).

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 är en fast dos och är inte lämplig för små barn. För små barn bör användning av andra 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 normal vuxendosering användas.

Se avsnitt 4.4, Varningar och försiktighet, för risker med långtidsbehandling

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 är kontraindicerad:

- till patienter med 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 komma smygande, ofta hos äldre patienter. Noggrann övervakning av lungtillstånd hos patienter som får långtidsbehandling är indicerad (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, neurologiska sjukdomar eller vid anlag för allergi.

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

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

Perifer neuropati, som kan bli allvarlig eller irreversibel, har förekommit (uppstår 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 test av 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 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 som administreras samtidigt med nitrofurantoin minskar absorptionen av nitrofurantoin.
- Det kan föreligga en antagonism mellan kinoloner och nitrofurantoin och samtidig användning rekommenderas inte.
- Probenecid och sulfapyrazon kan minska den renala utsöndringen av nitrofurantoin.

Effekt av födointag på nitrofurantoin:

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

Effekt av nitrofurantoin på andra läkemedel/laboratorietester:

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor har inte påvisat teratogenicitet eller foster-/neonatal toxicitet. Djurstudier med nitrofurantoin visar inga reproduktionstoxikologiska effekter.

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

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

Amning

Nitrofurantoin utsöndras i bröstmjolk och kan påvisas i spår mängder som sannolikt inte orsakar hemolytisk anemi hos ett spädbarn med G6PD-brist. Försiktighet bör iakttas 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 av nitrofurantoin redovisas nedan enligt klassificering av organsystem. Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande konvention: 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
Immunsystemsjukdomar	Sällsynta	exfoliativ dermatit, erythema multiforme (inkluderande Stevens-Johnsons syndrom).
	Ingen känd frekvens	allergiska hudreaktioner, t.ex. makulopapulösa, erytematösa eller eksematösa utslag, nässelutslag, hudutslag, angioödem Lupusliknande syndrom (i samband med lungbiverkningar), anafylaktiska reaktioner, kutan vaskulit
Metabolism och nutrition	Sällsynta	anorexi
Psykiatriska sjukdomar ²	Ingen känd frekvens	depression, eufori, förvirring, psykotiska reaktioner, huvudvärk ² .
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	benign intrakraniell hypertoni
	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
Hjärtsjukdomar	Sällsynta	kollaps, cyanos
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	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 (DRESS)
Magtarmkanalen	Sällsynta	illamående
	Ingen känd frekvens	kräkningar, buksmärta, diarré, pankreatit
Lever och gallvägar	Sällsynta	obstruktionsikterus, kronisk aktiv hepatit ⁷
	Ingen känd frekvens	autoimmun hepatit
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	alopeci (övergående)
	Ingen känd frekvens	kutan vaskulit
Njur- och och urinvägssjukdomar	Mycket vanliga	superinfektioner orsakade av svampar eller resistenta organismer (t ex <i>Pseudomonas</i> ⁸)
	Ingen känd frekvens	interstitiell nefrit
Medfödda och/eller genetiska störningar	Sällsynta	hemolytisk anemi/G6PD-brist-anemi
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Symtom och tecken på överdosering omfattar irritation i magsäcken, 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 fullständig blodstatus, leverfunktion och lungfunktionstester 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)	$S \leq 64$, $R > 64$ mg/liter
<i>Enterococcus faecalis</i> (endast okomplicerade urinvägsinfektioner)	$S \leq 64$, $R > 64$ mg/liter
<i>Streptococcus agalactiae</i> (endast okomplicerade urinvägsinfektioner)	$S \leq 64$, $R > 64$ mg/liter
<i>Escherichia coli</i> (endast okomplicerade urinvägsinfektioner)	$S \leq 64$, $R > 64$ mg/liter.

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

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 kapsel 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 (E 172)

Svart järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Indigokarmin (E 132)

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/PE/PCTFE/aluminiumblister 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 (2 blister x 7 kapslar) och 20 kapslar (2 blister x 10 kapslar).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CNX Therapeutics Ireland Ltd.

5th Floor Rear

Connaught House

1 Burlington Road

Dublin 4

Dublin

Ireland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63398

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-11-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-28