

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

PREVURO 50 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula od 50 mg sadrži 50 mg nitrofurantoina (u makrokristalnom obliku).

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka kapsula od 50 mg sadrži 103,5 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda (tvrda kapsula)

Tvrda želatinska kapsula sa žutom kapicom i bijelim tijelom, veličine 3 (15,9 x 5,82 mm).

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

PREVURO je indiciran kod bolesti mokraćnog sustava koje uzrokuju mikroorganizmi osjetljivi na nitrofurantoin (vidjeti dio 5.1).

- Kod akutne nekomplikirane infekcije donjeg mokraćnog sustava:
- Za kratkotrajnu profilaksu nakon kirurških zahvata, transuretralnih intervencija, kateterizacije, cistoskopije i postavljanja trajnog katetera.
- Za dugotrajno liječenje infekcija mokraćnog sustava do 6 mjeseci; dulje od 6 mjeseci samo ako koristi jasno premašuju potencijalne rizike. S obzirom na nuspojave, dugotrajna terapija smije se davati samo ako nije dostupna odgovarajuća zamjena (vidjeti dio 4.4).

Treba razmotriti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Liječenje akutnih nekomplikiranih infekcija donjeg mokraćnog sustava

Odrasli i djeca starija od 12 godina: jedna kapsula od 50 mg 4 puta dnevno.

Opća uporaba: 5 do 7 dana ili najmanje 3 dana nakon što se infekcija više ne može otkriti u mokraći.

U djevojčica u dobi od 5 do 12 godina: uobičajena doza je 3 do 6 mg/kg tjelesne težine dnevno podijeljeno na 4 doze; tijekom 7 dana ili najmanje 3 dana nakon što se infekcija više ne može otkriti u mokraći.

Ovaj farmaceutski oblik (kapsule) možda nije prikladan za primjenu u djece ove dobne skupine.

##### Kratkoročna profilaksa za operaciju mokraćnog sustava

Odrasli i djeca starija od 12 godina: 50 mg 4 puta dnevno na dan operacije i 3 dana nakon.

### Dugotrajno liječenje infekcija mokraćnog sustava

Odrasli i djeca starija od 12 godina: 50 do 100 mg jednom dnevno, obično navečer prije spavanja.

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Lijek se uvijek mora uzeti s hranom ili mlijekom. Uzimanje lijeka PREVURO s obrokom poboljšava apsorpciju i važno je za optimalnu djelotvornost.

### **4.3 Kontraindikacije**

Lijek PREVURO je kontraindiciran:

- u bolesnika s preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od 45 ml/min) ili s povećanim kreatininom u serumu
- u bolesnika s manjkom G6PD
- u bolesnika s akutnom porfirijom
- u dojenčadi mlađe od tri mjeseca zbog teoretske mogućnosti hemolitičke anemije kod fetusa ili novorođenčadi (mlađe od 3 mjeseca) zbog sustava enzima nezrelih eritrocita
- u bolesnika koji su prethodno imali plućnu ili jetrenu reakciju koja nije periferna neuropatija nakon uporabe nitrofurantoina ili drugih nitrofurana.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Ne preporučuje se produljena uporaba lijeka PREVURO. Tijekom liječenja nitrofurantoinom mogu nastati komplikacije pluća i jetre koje bi mogle biti opasne po život (vidjeti dio 4.8). Ako se to dogodi, morate odmah prekinuti liječenje i poduzeti potrebne mjere.

Akutne, subakutne i kronične plućne reakcije primijećene su u bolesnika liječenih nitrofurantoinom. Ako se pojave ove reakcije, odmah prekinite s primjenom nitrofurantoina.

Kronične plućne reakcije (uključujući plućnu fibrozu i difuzni intersticijski pneumonitis) mogu se podmuklo razviti i često se mogu javiti u starijih bolesnika. Indicirano je pomno praćenje bolesti pluća u bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju (posebno u starijih osoba).

### Hepatotoksičnost

Jetrene reakcije, uključujući hepatitis, autoimuni hepatitis, kolestatsku žuticu, kronični aktivni hepatitis i nekrozu jetre, rijetko se javljaju. Zabilježeni su smrtni slučajevi. Nastup kroničnog aktivnog hepatitisa može biti neprimjetan pa se bolesnike mora periodički pratiti radi uočavanja promjena u biokemijskim pretragama koje bi ukazivale na oštećenje jetre. Ako se pojavi hepatitis, mora se odmah prekinuti primjenu lijeka i poduzeti odgovarajuće mjere.

Postojeća stanja mogu prikriti plućne i jetrene nuspojave. Potreban je oprez pri primjeni nitrofurantoina u bolesnika s plućnim bolestima, poremećenom funkcijom jetre, neurološkim poremećajima i alergijskom dijatezom.

Može se pojaviti periferna neuropatija (obično unutar dva mjeseca) koja može postati ozbiljna ili ireverzibilna i opasna po život. Stoga se liječenje mora prekinuti kod prvih znakova neuronske infekcije (parestezija, slabost). Stanja kao što su bubrežna insuficijencija, anemija, šećerna bolest, alkoholizam, poremećaj elektrolita, nedostatak vitamina B (posebno nedostatak folata) i iscrpljujuća stanja povećavaju rizik od razvoja periferne neuropatije.

Boja mokraće može postati žuta ili smeđa nakon uzimanja nitrofurantoina. Bolesnici koji uzimaju nitrofurantoin mogu imati lažno pozitivan test na glukozu u mokraći (ako se testiraju na reducirajuće tvari u mokraći).

Liječenje lijekom PREVURO se mora prekinuti ako postoje dokazi hemolize u osoba kod kojih se sumnja na nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (deset posto osoba s tamnom bojom kože afrokarijskog podrijetla i mali postotak etničkih skupina mediteranskog, bliskoistočnog ili zapadnoazijskog podrijetla pati od nedostatka G6PD).

#### **Pomoćne tvari**

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Učinci drugih lijekova na nitrofurantoin:

- Hrana ili lijekovi koji odgađaju pražnjenje želuca povećavaju bioraspoloživost nitrofurantoina, vjerojatno zbog boljeg otapanja u želučanoj kiselini.
- Inhibitori karboanhidraze i alkalizirajući agensi mogu smanjiti antibakterijsku aktivnost nitrofurantoina.
- Istodobna primjena magnezijeva trisilikata i nitrofurantoina smanjuje apsorpciju nitrofurantoina.
- Možda postoji antagonizam između kinolona i nitrofurantoina: ne preporučuje se istodobna primjena.
- Probenecid i sulfpirazon mogu smanjiti bubrežni klirens nitrofurantoina.

Učinak nitrofurantoina na druge lijekove/laboratorijske pretrage:

- Cjepivo protiv trbušnog tifusa (oralno): antibakterijski lijekovi čine oralno cjepivo protiv trbušnog tifusa neučinkovitim.
- Nitrofurantoin može utjecati na određene laboratorijske pretrage. Može doći do lažno pozitivnih rezultata ili netočno visokog očitavanja kod pretraga glukoze u mokraći koje se temelje na reduciranju bakrova sulfata, kao što je Benedictov reagens i Clinitest (Ames). Međutim, nema smetnji s testom Clinistix.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Veliki broj podataka o trudnicama ne ukazuje na teratogenost niti fetalnu/neonatalnu toksičnost. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost u klinički značajnim dozama. Ako ga je liječnik propisao, nitrofurantoin se može uzimati tijekom trudnoće.

Međutim, zbog mogućeg rizika od hemolize nezrelih crvenih krvnih stanica u djeteta, najbolje je da se ne primjenjuje neposredno prije i tijekom porođaja.

##### Dojenje

Nitrofurantoin se izlučuje u majčino mlijeko. Količine u mlijeku toliko su male da je malo vjerojatno da te količine mogu uzrokovati hemolitičku anemiju u novorođenčadi s nedostatkom G6PD. Nitrofurantoin se može uzimati tijekom dojenja.

##### Plodnost

U muškaraca je primijećeno privremeno zaustavljanje spermatogeneze i smanjeni broj spermija pri supraterepijskim dozama. Kliničke doze nisu povezane s muškom neplodnošću. U ispitivanjima na životinjama nije primijećena smanjena plodnost. U štakora je primijećeno privremeno zaustavljanje spermatogeneze pri visokim dozama.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nitrofurantoin može izazvati omaglicu i omamljenost. Ako se to dogodi, bolesnik ne smije upravljati vozilima ili strojevima dok simptomi ne nestanu.

## 4.8 Nuspojave

Prijavljene nuspojave za nitrofurantoin navedene su u nastavku po organskim sustavima.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

| MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)    | Učestalost | Nuspojave                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                         | Nepoznato  | Upalna bolest žlijezda slinovnica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava               | Rijetko    | Agranulocitoza, eozinofilija, leukopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, aplastična anemija i megaloblastična anemija <sup>1</sup> .                                                                                                                                                                                                    |
| Poremećaji imunološkog sustava                  | Rijetko    | Eksfolijativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom.                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                 | Nepoznato  | Makulopapulozni osip, eritematozni osip, ekcem, urtikarija, angioedem. Sindrom lupusa (povezan s plućnim reakcijama), anafilaktičke reakcije, DRESS sindrom, kutani vaskulitis.                                                                                                                                                                |
| Poremećaji metabolizma i prehrane               | Rijetko    | Anoreksija.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Psihijatrijski poremećaji <sup>2</sup>          | Nepoznato  | Depresija, euforija, konfuzija, psihotične reakcije, glavobolje <sup>2</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Poremećaji živčanog sustava                     | Vrlo često | Idiopatska intrakranijalna hipertenzija.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                 | Nepoznato  | Periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija. Optički neuritis. Nistagmus, omaglica, somnolencija.                                                                                                                                                                                                                            |
| Srčani poremećaji                               | Rijetko    | Cirkulatorni kolaps i cijanoza.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta | Nepoznato  | Akutne plućne reakcije <sup>3</sup> , vrućica, zimica <sup>4</sup> , bol u prsnom košu, otežano disanje, kašalj, infiltracija pluća s konsolidacijom ili pleuralnim izljevom <sup>5</sup> i eozinofilija.<br>Subakutne plućne reakcije, vrućica i eozinofilija.<br>Kronične plućne reakcije, vrućica, zimica, kašalj i dispneja <sup>6</sup> . |
| Poremećaji probavnog sustava                    | Rijetko    | Mučnina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                 | Nepoznato  | Povraćanje, bol u abdomenu, proljev, pankreatitis.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Poremećaji jetre i žuči                         | Rijetko    | Kolestatski ikterus i kronični hepatitis <sup>7</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                 | Nepoznato  | Autoimuni hepatitis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva               | Vrlo često | Kratkotrajna alopecija.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava          | Vrlo često | Superinfekcije gljivicama ili otpornim organizmima (tj. <i>Pseudomonas</i> ).                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                 | Nepoznato  | Intersticijski nefritis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)  | Učestalost | Nuspojave                                      |
|-----------------------------------------------|------------|------------------------------------------------|
| Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji   | Rijetko    | Hemolitička anemija / anemija nedostatka G6PD. |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Nepoznato  | Astenija, artralgija.                          |

- <sup>1</sup> Liječenje treba prekinuti kad se krvna slika normalizira.
- <sup>2</sup> Liječenje treba prekinuti kod prvih znakova neuroloških i/ili psiholoških poremećaja.
- <sup>3</sup> Ako se dogodi bilo koja od sljedećih respiratornih reakcija, zaustavite primjenu ovog lijeka.
- <sup>4</sup> Akutne plućne reakcije obično se javljaju u prvom tjednu liječenja i reverzibilne su nakon prekida liječenja.
- <sup>5</sup> Pokazano rendgenskom dijagnozom.
- <sup>6</sup> Kronične plućne reakcije rijetke su u bolesnika koji se kontinuirano liječe 6 mjeseci ili duže, a dulje su i češće u starijih bolesnika.
- <sup>7</sup> Prijavljeni su smrtni slučajevi. Kolestatski ikterus obično je povezan s kratkotrajnim liječenjem (obično do 2 tjedna). Kronični aktivni hepatitis, koji povremeno dovodi do nekroze, obično je povezan s dugotrajnim liječenjem (obično 6 mjeseci). Liječenje treba prekinuti kod prvih znakova hepatotoksičnosti. Pogledajte dio 4.4.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Preoziranje

### Simptomi

Simptomi i znakovi preoziranja uključuju iritaciju želuca, mučninu i povraćanje.

### Liječenje

Ne postoji poznati specifični antidot. Međutim, nitrofurantoin se može ukloniti hemodijalizom ako nije prošlo puno vremena od ingestije. Standardno liječenje uključuje izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca unutar jednog sata od ingestije. Preporučuje se praćenje kompletne krvne slike, funkcije jetre i pretrage plućne funkcije. Potrebno je unositi puno tekućine kako bi se potaknulo izlučivanje ovog lijeka mokraćom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, ATK oznaka: J01XE01

### Mehanizam djelovanja

Nitrofurantoin pripada skupini nitrofurana. Terapeutske aktivne koncentracije postižu se samo u mokraći. Nitrofurantoin je najaktivniji u kiselj mokraći, a ako je pH vrijednost veća od 8, gubi se većina antibakterijske aktivnosti. Točan mehanizam djelovanja nije poznat. Opisani su višestruki mehanizmi djelovanja. Nitrofurantoin inhibira brojne bakterijske enzime. Također inhibira bakterijske ribosomske proteine i tako uzrokuje potpunu inhibiciju sinteze bakterijskih proteina.

Moguće je da nitrofurantoin također uzrokuje oštećenje DNK.

### Rezistencija

Tijekom liječenja nitrofurantoinom rijetko se razvija rezistencija, vjerojatno zato što nitrofurantoin ima različite mehanizme djelovanja. Rezistencija može nastati dugotrajnim liječenjem. Rezistencija kodirana plazmidima prijavljena je kod *Escherichia coli*. Smanjena osjetljivost primijećena je među crijevnim bakterijama koje proizvode ESBL. Rezistencija može biti posljedica gubitka nitrofurantoin reduktaza koje stvaraju aktivne međuprodukte.

### Granične vrijednosti

Utvrđene su sljedeće granične vrijednosti prema EUCAST-u:

|                                                                                       |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (samo nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava) | S < 64, R > 64 mg/l |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (samo nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava)        | S < 64, R > 64 mg/l |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (samo nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava)     | S < 64, R > 64 mg/l |
| <i>Escherichia coli</i> (samo nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava)             | S < 64, R > 64 mg/l |

Sljedeća tablica sadrži pregled relevantnih mikroorganizama za indikaciju. Vrste koje su obično osjetljive:

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermis*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Enterococcus faecalis*

*Escherichia coli*

Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem:

vrste roda *Citrobacter*

vrste roda *Enterobacter*

vrste roda *Klebsiella*

Inherentno rezistentni organizmi:

vrste roda *Proteus*

vrste roda *Pseudomonas*

vrste roda *Serratia*

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Svaka kapsula sadrži makrokristalni nitrofurantoin koji se otapa i apsorbira sporije od mikrokristala nitrofurantoina. Nitrofurantoin se brzo apsorbira u gornjem dijelu tankog crijeva. Ingestija s hranom ili mlijekom pospešuje apsorpciju. Koncentracije u plazmi su niske u terapijskim dozama, a vršne vrijednosti su obično niže od 1 µg/ml.

### Distribucija

60 do 77% nitrofurantoina slabo se veže za albumin u plazmi. Distribucija se odvija između unutarstaničnih i izvanstaničnih komponenata tkiva. Manje količine nitrofurantoina prolaze kroz placentu.

### Biotransformacija

Otprilike 60% primijenjene doze nitrofurantoina primarno se enzimski metabolizira u mikrobiološki neaktivne aminofurane koji mogu promijeniti boju mokraće.

### Eliminacija

Poluvrijeme života u krvi ili plazmi procjenjuje se na oko 60 minuta. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i prosječnom dozom, prosječne su vrijednosti 50 do 200 mikrograma/ml nitrofurantoina u mokraći.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nema dostupnih podataka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

kukuruzni škrob  
laktoza hidrat  
talk

#### Ovojnica kapsule

titanijev dioksid (E171)  
želatina  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister pakiranje od PVC/aluminijske folije koje sadrži 20 ili 30 kapsula i neprozirna HDPE bočica koja sadrži 500 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-734453642

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 10. lipnja 2021.  
Datum posljednje obnove odobrenja: /-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

17. travnja 2023.