

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEO FURADANTIN 50 mg capsule rigide
NEO FURADANTIN 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula da 50 mg contiene: nitrofurantoina macrocristalli 50 mg.
Una capsula da 100 mg contiene: nitrofurantoina macrocristalli 100 mg.

Eccipienti con effetti noti:

NEO FURADANTIN 50 mg capsule rigide: lattosio 176 mg (come lattosio anidro);
NEO FURADANTIN 100 mg capsule rigide: lattosio 207 mg (come lattosio anidro).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NEO FURADANTIN è indicato per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie dovute a ceppi sensibili di E.coli, enterococchi, S.aureus (non è indicato per il trattamento di ascessi renali corticali o perirenali concomitanti) e ad alcuni ceppi di Klebsiella, Enterobacter e Proteus (vedere paragrafo 5.1).

Indicazioni terapeutiche: cistite, infezioni post-operatorie del tratto genito-urinario, particolarmente dopo indagini strumentali e dopo prostatectomia.

NEO FURADANTIN è indicato nel trattamento delle infezioni del tratto urinario in gravidanza. Gli studi condotti sul feto dimostrano che NEO FURADANTIN non determina alcun aumento dell'incidenza di anomalie congenite. Ciò è confermato da 25 anni di uso clinico della nitrofurantoina. È comunque noto che si deve sempre somministrare con cautela alle pazienti gravide.

Impiego preventivo: come trattamento per la profilassi di infezioni in corso di cateterizzazione o di manovre strumentali delle vie urinarie. Per prevenire reinfezioni in soggetti predisposti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Impiego terapeutico

1 capsula da 50 o da 100 mg quattro volte al giorno secondo giudizio del medico.

Impiego preventivo: da un quarto a metà della dose terapeutica secondo giudizio del medico.

Popolazione pediatrica:

NEO FURADANTIN è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione:

NEO FURADANTIN può essere assunto con cibo o latte per ridurre ulteriormente eventuali disturbi gastrici e per aumentarne l'assorbimento. La terapia deve essere continuata almeno per una settimana e per almeno tre giorni successivi al conseguimento di urine sterili. La permanenza dell'infezione rappresenta un'indicazione al riesame del caso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o verso altri preparati nitrofuranici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Anuria, oliguria o danno significativo della funzionalità renale (eGFR inferiore a 45 ml/min.).

Il farmaco è controindicato in età pediatrica e in pazienti gravide a termine a causa della possibilità di anemia emolitica dovuta ad immaturità dei sistemi enzimatici (instabilità del glutatione).

Insufficienza nota della glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Anemia emolitica

Nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi i nitrofuranici, come molti altri agenti terapeutici, possono determinare emolisi; la comparsa di questo segno impone l'immediata interruzione del trattamento. L'emolisi cessa alla sospensione del farmaco. La nitrofurantoina ha indotto casi di anemia emolitica primachina-sensibile.

Reazioni polmonari

Reazioni polmonari acute, sub-acute o croniche sono state osservate in pazienti trattati con nitrofurantoina: in tale evenienza, il trattamento deve essere interrotto e bisogna applicare misure appropriate.

In pazienti trattati a lungo termine, esiste la possibilità di insorgenza di reazioni polmonari (polmonite interstiziale diffusa o fibrosi polmonare o entrambe) che richiede un controllo periodico e una rivalutazione dei benefici della terapia verso i potenziali rischi.

La gravità delle reazioni polmonari croniche e il loro grado di risoluzione sembrano essere correlati alla durata della terapia e dopo la manifestazione dei primi segni clinici.

La funzionalità polmonare può essere alterata in modo permanente anche se la terapia viene interrotta definitivamente. Il rischio sembra maggiore quando le reazioni polmonari non vengono diagnosticate subito.

Manifestazioni comuni di reazione polmonare acuta sono: febbre, brividi, tosse, dolore toracico, dispnea, infiltrazione polmonare con consolidamento o effusione pleurica ai raggi-x e eosinofilia. Le reazioni acute di solito accadono entro la prima settimana di trattamento e sono reversibili con l'interruzione della terapia.

Nelle reazioni polmonari subacute, febbre e eosinofilia si verificano con minor frequenza rispetto alle forme acute. A seguito dell'interruzione della terapia, il recupero può richiedere parecchi mesi.

Se i sintomi non sono riconosciuti essere correlati al farmaco e quindi la terapia con nitrofurantoina non viene interrotta, i sintomi possono aggravarsi. In associazione alle reazioni polmonari si possono verificare modifiche dell'ECG, collasso e cianosi.

Neuropatia

Condizioni predisponenti quali danno renale (clearance della creatinina inferiore a 40 ml/min.), anemia, diabete, squilibrio elettrolitico, deficienza di vitamina B e malattie debilitanti possono aumentare l'eventualità di una comparsa di effetti indesiderati tra cui neuropatia periferica (compresa la neurite ottica), che può diventare grave ed irreversibile (sono stati riportati casi con esito fatale).

In questi casi, è necessario ridurre proporzionalmente le dosi e soprattutto distanziare le somministrazioni. Nei pazienti in trattamento a lungo termine la funzionalità renale deve essere periodicamente monitorata. Se si dovesse verificare torpore o parestesia in qualsiasi parte del corpo, il trattamento deve essere sospeso.

Epatossicità

Raramente si sono verificate reazioni epatiche, compresi epatite, epatite autoimmune, ittero colestatico, epatite cronica in fase attiva e necrosi epatica. Sono stati segnalati casi di morte.

L'insorgenza di un'epatite attiva cronica può essere insidiosa ed i pazienti devono essere monitorati periodicamente per le variazioni dei test biochimici che possano potrebbero indicare lesioni epatiche. Qualora insorga l'epatite, il farmaco deve essere sospeso immediatamente e applicare devono essere prese misure appropriate.

Analogamente ad altri agenti antibatterici, possono sovrapporsi superinfezioni; tuttavia con NEO FURADANTIN queste sono limitate al tratto genito-urinario, poiché non si ha soppressione della normale flora batterica in altri distretti corporei. NEO FURADANTIN non è una sulfonamide e pertanto non è necessario aumentare l'ingestione di liquidi: l'abbondante assunzione di liquidi porterebbe soltanto ad una diluizione della concentrazione antibatterica nelle urine. Le urine dei pazienti che assumono NEO FURADANTIN possono presentare un colore giallo scuro o bruno, ma questo evento è assolutamente innocuo.

Anziani

È stato osservato un aumento delle reazioni polmonari e delle reazioni epatiche severe, entrambe con esito fatale nei pazienti anziani. In generale, al momento della prescrizione di NEO FURADANTIN negli anziani bisogna tenere in considerazione la maggior frequenza di ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca e la possibile presenza di patologie concomitanti o altre terapie farmacologiche.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

NEO FURADANTIN contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit totale di lattasi o da sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Antiacidi a base di magnesio trisilicato se somministrati insieme a nitrofurantoina ne riducono la velocità e quantità di assorbimento probabilmente a causa dell'adesione della nitrofurantoina alla superficie del magnesio trisilicato.

La nitrofurantoina non deve essere assunta con farmaci che possono alterare la funzionalità renale. Farmaci uricosurici come probenecid e sulfpirazone possono inibire la secrezione tubulare renale della nitrofurantoina. Ciò comporta l'innalzamento dei livelli sierici di nitrofurantoina con possibile aumento della tossicità; la riduzione dei livelli urinari può diminuirne l'efficacia come antibatterico delle vie urinarie.

A causa della presenza di nitrofurantoina, si può verificare un falso positivo nella ricerca del glucosio nelle urine. Ciò si è verificato con l'utilizzo delle soluzioni Benedict e Fehling ma non con i test enzimatici del glucosio. È stato dimostrato *in vitro* antagonismo tra nitrofurantoina e antibiotici chinolonici. Il significato clinico non è noto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La nitrofurantoina attraversa la placenta. La sicurezza terapeutica di NEO FURADANTIN durante la gravidanza non è stata definitivamente accertata (vedere paragrafo 5.3). L'impiego di questo farmaco in gravidanza, richiede che il beneficio previsto sia confrontato con i possibili rischi. Il farmaco è controindicato nella gravidanza a termine.

Allattamento

Tracce di nitrofurantoina sono state ritrovate nel latte umano e la sicurezza di NEO FURADANTIN durante l'allattamento non è stata definitivamente accertata. Poiché il farmaco è controindicato nei bambini, a causa delle potenziali reazioni avverse è necessario decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o l'assunzione di nitrofurantoina.

Fertilità

L'assunzione di nitrofurantoina in uomini sani potrebbe produrre un arresto da lieve a moderato della spermatogenesi, con riduzione della conta spermatica (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti della nitrofurantoina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, la nitrofurantoina può causare vertigini e sonnolenza. Si deve tenere conto di ciò prima di guidare o azionare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I più comuni effetti indesiderati riportati nella pratica clinica con nitrofurantoina sono nausea, cefalea e flatulenza.

Con l'utilizzo post marketing di nitrofurantoina sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Frequenza non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Patologie gastrointestinali: nausea, flatulenza, diarrea, dispezia, dolore addominale, costipazione, vomito, scialoadenite, pancreatite.

La colite pseudo membranosa, compresa quella da *Clostridium difficile*, è stata raramente segnalata con l'uso di nitrofurantoina

Patologie del sistema nervoso: neuropatia periferica (compresa neurite ottica) (vedere paragrafo 4.4), vertigine, capogiri, sonnolenza, nistagmo, cefalea, ipertensione intracranica benigna.

Disturbi psichiatrici: confusione, depressione, euforia, reazioni psicotiche.

Patologie dell'occhio: ambliopia.

Disturbi del sistema immunitario: anafilassi, angioedema, vasculite cutanea (frequenza non nota).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia, artralgia, sindrome lupus-eritematosa simile, associata a reazione polmonare alla nitrofurantoina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: sono state riferite reazioni di ipersensibilità quali: eruzioni cutanee, eruzioni maculopapulari o eritematose o eczematose, prurito, orticaria, alopecia. Raramente sono stati riportati dermatite esfoliativa, eritema multiforme, (compresa Sindrome di Steven Johnson), reazione al farmaco con eosinofilia o sintomi sistemici (DRESS) con frequenza non nota.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: reazioni di ipersensibilità polmonare acute, subacute o croniche (con evidenze radiologiche e istologiche di polmonite interstiziale diffusa o fibrosi o entrambe), cianosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie renali e urinarie: colorazione bruna delle urine, nefrite interstiziale (frequenza non nota)

Patologie epatobiliari: reazioni epatiche, compresa epatite, ittero colestatico, epatite cronica in fase attiva e necrosi epatica, epatite autoimmune (frequenza non nota) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia, febbre, brividi, malessere.

Esami diagnostici: aumento di AST (SGOT), aumento di ALT (SGPT), riduzione dell'emoglobina, aumento del fosforo sierico.

Patologie del sistema emolinfopoietico: anemia da deficienza di glicosio-6-fosfato deidrogenasi (vedere paragrafo 4.4.), agranulocitosi, leucopenia, granulocitopenia, anemia emolitica, trombocitopenia, anemia megaloblastica, eosinofilia. Raramente è stata riportata anemia aplastica.

Come con altri antibiotici, si possono verificare superinfezioni resistenti ad altri microrganismi, per esempio, *Pseudomonas Species* o *Candida Species*. Queste sono limitate al tratto genito-urinario.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Segni e sintomi da sovradosaggio includono il vomito.

Trattamento:

In caso di sovradosaggio si raccomanda gastrolisi. Non si conosce antidoto specifico per la nitrofurantoina. Va tenuto presente che l'acidificazione delle urine aumenta il riassorbimento tubulare della nitrofurantoina. Il mantenimento di un'elevata assunzione di liquidi favorisce l'escrezione urinaria del farmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Derivati nitrofuranici,

Codice ATC: J01XE01

NEO FURADANTIN è un preparato in macrocristalli della nitrofurantoina dotato di un'attività antibatterica ad ampio spettro d'azione, particolarmente efficace nella terapia e nella profilassi di infezioni delle vie urinarie sostenute da microrganismi Gram⁺ e Gram⁻.

Alle dosi terapeutiche, nitrofurantoina è un battericida urinario. Le flavoproteine batteriche riducono la nitrofurantoina a intermedi attivi che inattivano o alterano le proteine ribosomiali ad altre macromolecole. Pertanto i processi biochimici vitali di sintesi proteica, il metabolismo energetico aerobico, la sintesi del DNA e del RNA, la sintesi della parete cellulare vengono inibiti.

Non è stata osservata cross-resistenza con antibiotici e sulfamidi e la resistenza trasferibile sembra essere un fenomeno molto raro.

La nitrofurantoina si è dimostrata attiva in vitro e in vivo verso la maggior parte dei ceppi di:

Aerobi gram-positivi: *Staphylococcus aureus*; *Enterococchi* (ad es. *Enterococcus faecalis*)

Aerobi gram-negativi: *Escherichia coli*.

La nitrofurantoina si è dimostrata attiva in vitro verso i seguenti microrganismi, sebbene non sia noto il significato clinico di questi dati:

Aerobi gram-positivi: Stafilococchi coagulasi-negativi (incluso *Stafilococcus epidermitis* e *Stafilococcus saprophyticus*); *Streptococcus agalactiae*; streptococchi del gruppo Viridans;

Aerobi gram-negativi: *Citrobacter amalonaticus*; *Citrobacter diversus*; *Citrobacter freundii*; *Klebsiella oxytoca*; *Klebsiella ozaenae*.

La nitrofurantoina non è attiva nei confronti della maggior parte dei ceppi della specie *Proteus* o *Serratia*; non è attiva verso i ceppi di *Pseudomonas*. Alcuni ceppi di *Enterobacter* e di *Klebsiella* sono resistenti alla nitrofurantoina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La dimensione dei cristalli di NEO FURADANTIN ha indubbiamente un effetto fondamentale sulla velocità di assorbimento (minore pendenza della curva iniziale) e di recupero urinario (sostituzione del picco con un plateau più ampio). In seguito a somministrazione orale le concentrazioni terapeutiche urinarie di NEO FURADANTIN, presenti dopo solo 30 minuti, si mantengono per circa 6 ore. La presenza di cibo o di sostanze che rallentano lo svuotamento gastrico, può far aumentare la biodisponibilità della nitrofurantoina. Circa il 40% del farmaco viene eliminato con le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove di tossicità acuta hanno evidenziato una DL50 di 895 mg/Kg per os nel topo, e studi a lungo termine, condotti su ratti e cani, non hanno evidenziato segni di tossicità cronica. La nitrofurantoina ha dimostrato di non essere cancerogena quando somministrata con il cibo a ratti femmina Holtzman per 44,5 settimane o a ratti femmina Sprague-Dawley per 75 settimane.

Studi di tossicità cronica, due effettuati su ratti Sprague-Dawley, maschi e femmine, e due su topi Swiss e BDF1, non hanno rilevato evidenze di carcinogenicità.

In topi B6C3F1, femmine, la nitrofurantoina ha evidenziato un'attività carcinogenetica con aumento dell'incidenza di adenomi tubulari, tumori benigni e cellule tumorali granulose dell'ovaio. Nei ratti maschi F344/N, si è notato un incremento dell'incidenza di neoplasie non comuni delle cellule tubulari renali, osteosarcomi ossei e neoplasie dei tessuti subcutanei. In uno studio su topi femmine gravide, la somministrazione di nitrofurantoina somministrata per via sottocutanea al dosaggio di 75 mg/Kg, sono stati osservati adenomi papillari polmonari, di significatività non nota, nella generazione F1.

La nitrofurantoina ha dimostrato di indurre mutazioni puntiformi in alcuni ceppi di Salmonella typhimurium e determina mutazioni nei linfomi di topo L5178Y. La nitrofurantoina induce l'aumento del numero di scambi dei cromatidi fratelli e aberrazione cromosomica delle cellule ovariche delle cavie, ma non nelle culture di cellule umane. I risultati del test dei letali recessivi legati al sesso su Drosophila sono risultati negativi dopo somministrazione di nitrofurantoina con il cibo o per via iniettiva.

Nei modelli di roditori esaminati, la nitrofurantoina non ha indotto alterazioni genetiche ereditarie. L'importanza dei risultati degli studi di carcinogenesi e mutagenesi relativi all'uso terapeutico di nitrofurantoina nell'uomo non è nota.

Sono stati condotti diversi studi riproduttivi in conigli e ratti a dosi fino a sei volte la dose usata nell'uomo e non hanno fornito evidenze di compromissione della fertilità o di pericolo per il feto dovute alla nitrofurantoina. In un singolo studio pubblicato, condotto in topi con dosi superiori di 68 volte la dose per l'uomo, si sono osservati ritardo nella crescita e bassa incidenza di malformazioni minori e comuni. Tuttavia a dosi 25 volte superiori di quella nell'uomo, non si sono osservate malformazioni nel feto. La rilevanza di questi risultati per l'uomo è incerta.

La somministrazione di alte dosi di nitrofurantoina nei ratti, provoca un temporaneo arresto della spermatogenesi, reversibile all'interruzione della somministrazione. Dosi di 10 mg/Kg/die, o maggiori, in uomini sani, potrebbero produrre un arresto da lieve a moderato della spermatogenesi, con riduzione della conta spermatica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Capsule 50 mg e 100 mg: lattosio anidro, amido di mais, talco, ossido di ferro giallo E172, titanio biossido, gelatina.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche della nitrofurantoina verso altri composti.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Data la stabilità del prodotto, NEO FURADANTIN non richiede particolari precauzioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in P.V.C. e alluminio

Confezioni: 20 capsule rigide da 50 mg
20 capsule rigide da 100 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GRÜNENTHAL ITALIA S.r.l. – Via Vittor Pisani 16 – 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“50 mg capsule”, 20 capsule – A.I.C. n. 027320011

“100 mg capsule”, 20 capsule – A.I.C. n. 027320023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1 settembre 1989

1 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco