

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nitrofurantoina Mylan Pharma 50 mg capsule rigide
Nitrofurantoina Mylan Pharma 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula da 50 mg contiene 50 mg di nitrofurantoina (in forma macrocristallina).
Ogni capsula da 100 mg contiene 100 mg di nitrofurantoina (in forma macrocristallina).

Eccipiente (i) con effetti noti

Ogni capsula da 50 mg contiene 103,5 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).
Ogni capsula da 100 mg contiene 207,0 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Una capsula rigida di gelatina con cappuccio di colore giallo e corpo di colore bianco, di dimensione 3 (15,9 x 5,82 mm).

Una capsula rigida di gelatina con cappuccio e corpo di colore giallo, di dimensione 1 (19,4 x 6,91 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nitrofurantoina Mylan Pharma è indicata nelle malattie del tratto urinario causate da microrganismi sensibili alla nitrofurantoina (vedere paragrafo 5.1).

- In infezioni acute non complicate del tratto urinario inferiore;
- Per la profilassi a breve termine dopo procedure chirurgiche, interventi transuretrali, cateterismo, cistoscopia e catetere a permanenza;
- Per il trattamento a lungo termine delle infezioni del tratto urinario fino a 6 mesi; il trattamento può proseguire oltre 6 mesi solo se i benefici superano chiaramente i potenziali rischi. In considerazione degli effetti collaterali, la terapia a lungo termine deve essere utilizzata solo nel caso non vi sia un'alternativa adeguata (vedere paragrafo 4.4).

Deve essere tenuta in considerazione la guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento delle infezioni acute non complicate del tratto urinario inferiore

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni: 50 mg 4 volte al giorno.

Uso generale: da 5 a 7 giorni o per almeno tre giorni successivi al conseguimento di urine sterili.

Nelle bambine di età compresa tra 5 e 12 anni: da 3 a 6 mg/kg di peso corporeo al giorno suddivisi in 4 dosi; per 7 giorni o per almeno tre giorni successivi al conseguimento di urine sterili.

Questa forma farmaceutica potrebbe non essere adatta per l'uso in bambini di questo gruppo di età.

Profilassi a breve termine negli interventi chirurgici delle vie urinarie

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni: 50 mg 4 volte al giorno il giorno dell'intervento e successivamente per 3 giorni.

Trattamento a lungo termine delle infezioni del tratto urinario

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni: da 50 a 100 mg una volta al giorno, di solito la sera prima di coricarsi.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Questo medicinale deve essere sempre assunto con cibo o latte. L'assunzione di Nitrofurantoina Mylan Pharma durante i pasti migliora l'assorbimento ed è importante per un'efficacia ottimale.

4.3 Controindicazioni

Nitrofurantoina Mylan Pharma è controindicata:

- nei pazienti ipersensibili al principio attivo od ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- nei pazienti con insufficienza renale (eGFR inferiore a 30 ml/min) o con valori aumentati di creatinina sierica
- nei pazienti con deficit di G6PD
- nei pazienti con porfiria acuta
- nei bambini di età inferiore a tre mesi a causa della possibilità teorica di anemia emolitica nel feto o nel neonato (meno di 3 mesi) dovuta all'imaturità dei sistemi enzimatici degli eritrociti
 - nei pazienti che hanno avuto in precedenza una reazione polmonare o epatica diversa da una neuropatia periferica dopo l'uso di nitrofurantoina o altri nitrofurani.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso prolungato di Nitrofurantoina Mylan Pharma non è raccomandato. Durante il trattamento con nitrofurantoina possono verificarsi complicazioni polmonari ed epatiche che potrebbero essere pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.8). In tal caso, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e devono essere prese le misure necessarie.

Reazioni polmonari acute, sub-acute o croniche sono state osservate in pazienti trattati con nitrofurantoina: in tale evenienza, la nitrofurantoina deve essere sospesa immediatamente.

Nei pazienti anziani possono svilupparsi in maniera insidiosa e si possono verificare con frequenza reazioni polmonari croniche (comprese fibrosi polmonare e polmonite interstiziale diffusa). È necessario un attento monitoraggio delle condizioni polmonari dei pazienti sottoposti a terapia a lungo termine (in particolare negli anziani).

Epatotossicità

Raramente si verificano reazioni epatiche, tra cui epatite, epatite autoimmune, ittero colestatico, epatite cronica attiva e necrosi epatica. Sono stati segnalati casi fatali. L'insorgenza dell'epatite cronica attiva può essere insidiosa e i pazienti devono essere monitorati periodicamente per eventuali modifiche nei test biochimici che potrebbero indicare lesioni epatiche. In caso di epatite, il medicinale deve essere sospeso immediatamente e devono essere prese misure appropriate.

Le condizioni preesistenti possono mascherare gli effetti collaterali polmonari ed epatici. La nitrofurantoina deve essere impiegata con cautela nei pazienti affetti da malattia polmonare, disfunzione epatica, disturbi neurologici e diatesi allergica.

Si è verificata neuropatia periferica, che può diventare grave o irreversibile, (di solito entro due mesi) e può essere potenzialmente fatale. Pertanto, il trattamento deve essere interrotto ai primi segni di infezione neurale (parestesia, debolezza). Condizioni come insufficienza renale, anemia, diabete mellito, alcolismo, disturbi elettrolitici, carenza di vitamina B (soprattutto carenza di folati) e condizioni debilitanti aumentano il rischio di sviluppare neuropatia periferica.

In seguito all'assunzione di nitrofurantoina le urine possono presentare un colore giallo o bruno. I pazienti in trattamento con nitrofurantoina sono inclini a presentare risultati falsi positivi ai test per il glucosio nelle urine (se esaminati per le sostanze riducenti).

Nei soggetti con sospetto deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi la terapia con Nitrofurantoina Mylan Pharma deve essere interrotta se compaiono segni di emolisi (il dieci per cento dei soggetti di razza nera di origine afro-caraibica e una piccola percentuale di gruppi etnici provenienti dal Mediterraneo, dal Medio Oriente o dall'Asia occidentale soffrono di una carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD)).

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali sulla nitrofurantoina:

- Alimenti o medicinali che ritardano lo svuotamento gastrico aumentano la biodisponibilità della nitrofurantoina, probabilmente a causa di una migliore dissoluzione nel succo gastrico.
- Gli inibitori dell'anidrasi carbonica e gli agenti alcalinizzanti possono ridurre l'attività antibatterica della nitrofurantoina.
- Il magnesio trisilicato co-somministrato con nitrofurantoina riduce l'assorbimento della nitrofurantoina.
- Potrebbe esserci un antagonismo tra chinoloni e nitrofurantoina: la somministrazione concomitante non è raccomandata.
- Probenecid e sulfonpirazone possono ridurre la clearance renale della nitrofurantoina.

Effetto della nitrofurantoina su altri medicinali/test di laboratorio:

- Vaccino (orale) contro la febbre tifoide: gli agenti antibatterici inattivano il vaccino orale contro la febbre tifoide.
- La nitrofurantoina può influenzare il risultato di alcuni test di laboratorio. Falsi positivi o valori elevati errati possono verificarsi negli esami del glucosio urinario basati sulla riduzione del solfato di rame, come il reagente di Benedict e Clinistest (Ames). Tuttavia, non vi è alcuna interferenza con il test Clinistix.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una grande quantità di dati nelle donne in gravidanza non ha evidenziato teratogenicità o tossicità fetale/neonatale. Gli studi sugli animali non mostrano tossicità riproduttiva a dosi clinicamente rilevanti. Se prescritta da un medico, la nitrofurantoina può essere utilizzata durante la gravidanza.

Tuttavia, a causa del possibile rischio di emolisi dei globuli rossi immaturi dei lattanti, la somministrazione durante il travaglio e il parto è sconsigliata.

Allattamento

La nitrofurantoina viene escreta nel latte materno. Le quantità sono però talmente minime che è improbabile che possano causare anemia emolitica in un neonato con deficit di G6PD. La nitrofurantoina può essere utilizzata durante l'allattamento.

Fertilità

Negli uomini è stata osservata una temporanea interruzione della spermatogenesi e una riduzione della conta spermatica a dosi sovrat terapeutiche. Le dosi cliniche non sono associate a infertilità maschile. Non è stata osservata una riduzione della fertilità negli studi sugli animali. Nei ratti, a dosi elevate è stata osservata una temporanea interruzione della spermatogenesi.

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

La nitrofurantoina può causare vertigini e sonnolenza. Se presenta questi disturbi, il paziente non deve guidare o utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono elencate le reazioni avverse alla nitrofurantoina organizzate in base alla classificazione per sistemi e organi.

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Raro (da $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	Non nota	Scialoadenite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Agranulocitosi, eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia aplastica e anemia megaloblastica ¹ .
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson.
	Non nota	Rash maculo-papulare, rash eritematoso, eczema, orticaria, angioedema. Sindrome lupus-simile (associata a reazioni polmonari), reazioni anafilattiche, sindrome DRESS.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Anoressia.
Disturbi psichiatrici ²	Non nota	Depressione, euforia, confusione, reazioni psicotiche, mal di testa ² .
Patologie del sistema nervoso	Molto raro	Ipertensione endocranica benigna
	Non nota	Neuropatia motoria periferica, neuropatia sensoriale periferica. Neurite ottica. Nistagmo, vertigini, sonnolenza.
Patologie cardiache	Raro	Collasso e cianosi.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Reazioni polmonari acute ³ , febbre, brividi ⁴ , dolore toracico, dispnea, tosse, infiltrazione polmonare con consolidamento o effusione pleurica ⁵ ed eosinofilia. Reazioni polmonari subacute, febbre ed eosinofilia. Reazioni polmonari croniche, febbre, brividi, tosse e dispnea ⁶ .
Patologie gastrointestinali	Raro	Nausea.
	Non nota	Vomito, dolore addominale, diarrea, pancreatite.
Patologie epatobiliari	Non nota	Ittero colestatico ed epatite cronica ⁷ , epatite autoimmune.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Alopecia transitoria.
	Non nota	Vasculite cutanea
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Superinfezioni da funghi od organismi resistenti (es. <i>Pseudomonas</i>).
	Non nota	Nefrite interstiziale
Patologie congenite, familiari e genetiche	Raro	Anemia emolitica/anemia in seguito a deficit di G6PD.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Astenia, artralgia.

¹ Il trattamento deve essere interrotto fino a quando i valori dell'emocromo sono tornati alla normalità.

² Il trattamento deve essere interrotto ai primi segni di coinvolgimento neurologico e/o psicologico.

³ Se si verifica una delle seguenti reazioni respiratorie, l'uso di questo medicinale deve essere interrotto.

⁴ Le reazioni polmonari acute di solito si verificano entro la prima settimana di trattamento e sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

⁵ Dimostrato tramite indagini diagnostiche con raggi X.

⁶ Le reazioni polmonari croniche sono rare nei pazienti trattati in modo continuo per 6 mesi o oltre, durano più a lungo e sono più comuni nei pazienti più anziani.

⁷ Vengono segnalati decessi. L'ittero colestatico è generalmente associato a un trattamento a breve termine (di solito fino a 2 settimane). L'epatite cronica attiva, che occasionalmente porta a necrosi, è generalmente associata a un trattamento a lungo termine (di solito 6 mesi). Il trattamento deve essere interrotto ai primi segni di epatotossicità. Vedere paragrafo 4.4.

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sintomi e segni da sovradosaggio includono irritazione gastrica, nausea e vomito.

Trattamento

Non si conosce alcun antidoto specifico. Tuttavia, la nitrofurantoina può essere emodializzata in caso di recente ingestione. Il trattamento standard prevede l'induzione del vomito o la lavanda gastrica

entro un'ora dall'ingestione. Si raccomanda il monitoraggio dell'emocromo completo, della funzionalità epatica e dei test di funzionalità polmonare. Il mantenimento di un'elevata assunzione di liquidi favorisce l'escrezione urinaria del farmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico

Codice ATC: J01XE01

Meccanismo d'azione

La nitrofurantoina appartiene ai nitrofurani. Le concentrazioni terapeuticamente attive si ottengono solo nelle urine. La nitrofurantoina è più attiva nelle urine acide e se il valore del pH è superiore a 8 si rileva una perdita della maggior parte dell'attività antibatterica. L'esatto meccanismo d'azione non è noto. Sono descritti più meccanismi di lavoro. La nitrofurantoina inibisce una serie di enzimi batterici. Inoltre inibisce le proteine ribosomiali batteriche e quindi provoca una completa inibizione della sintesi proteica batterica.

È possibile che la nitrofurantoina provochi anche danni al DNA.

Resistenza

Raramente si sviluppa resistenza durante il trattamento con nitrofurantoina, probabilmente perché la nitrofurantoina ha diversi meccanismi d'azione. Può verificarsi resistenza in caso di trattamento a lungo termine. Resistenza mediata da plasmidi viene riportata in *Escherichia coli*. È stata osservata una sensibilità ridotta tra i batteri intestinali produttori di ESBL. La resistenza può essere dovuta alla perdita dell'attività delle nitrofurano-reduttasi che generano gli intermedi attivi.

Breakpoint

I seguenti breakpoint sono stati definiti da EUCAST:

<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (infezioni singole del tratto urinario non complicate)	S ≤ 64, R> 64 mg/l
<i>Enterococcus faecalis</i> (solamente infezioni del tratto urinario non complicate)	S ≤ 64, R> 64 mg/l
<i>Streptococcus agalactiae</i> (infezioni singole del tratto urinario non complicate)	S ≤ 64, R> 64 mg/l
<i>Escherichia coli</i> (solamente infezioni del tratto urinario non complicate)	S ≤ 64, R> 64 mg/l

La tabella seguente contiene una panoramica dei microrganismi rilevanti per l'indicazione.

Specie comunemente sensibili:

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermis

Staphylococcus saprophyticus

Enterococcus faecalis

Escherichia coli

Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema

Specie di *Citrobacter*

Specie di *Enterobacter*

Specie di *Klebsiella*

Microrganismi dotati di resistenza intrinseca

Specie di *Proteus*

Specie di *Pseudomonas*

Specie di *Serratia*

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Ogni capsula contiene nitrofurantoina macrocristallina, che si dissolve e si assorbe più lentamente dei microcristalli di nitrofurantoina. La nitrofurantoina viene assorbita rapidamente nella parte superiore dell'intestino tenue. L'ingestione con cibo o latte favorisce l'assorbimento. Le concentrazioni plasmatiche sono basse alle dosi terapeutiche, con picchi generalmente inferiori a 1 µg/ml.

Distribuzione

Dal 60 al 77% della nitrofurantoina si lega liberamente all'albumina plasmatica. La distribuzione avviene tra i componenti del tessuto intra ed extracellulare. Piccole quantità di nitrofurantoina attraversano la placenta.

Biotrasformazione

Circa il 60% di una dose somministrata di nitrofurantoina viene principalmente metabolizzato a livello enzimatico in aminofurani microbiologicamente inattivi, che possono scolorire l'urina.

Eliminazione

L'emivita nel sangue o nel plasma è stimata in circa 60 minuti. In pazienti con funzionalità renale normale e assunzione di dose media, si rilevano nelle urine valori medi da 50 a 200 microgrammi/ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessun dato disponibile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Amido di mais
Lattosio monoidrato
Talco

Involucro della capsula

Titanio diossido (E171)
Gelatina
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione blister in PVC/alluminio contenente 20 o 30 capsule

È possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano, Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

049458019 - "50 Mg Capsule Rigide" 20 Capsule In Blister In Blister Pvc/Al
049458021 - "50 Mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Blister In Blister Pvc/Al
049458033 - "100 Mg Capsule Rigide" 20 Capsule In Blister In Blister Pvc/Al
049458045 - "100 Mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Blister In Blister Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{GG mese AAAA}