

 21. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Foragen, hårde kapsler med modificeret udløsning**

**0. D.SP.NR.**

32998

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Foragen

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel med modificeret udløsning indeholder 100 mg nitrofurantoin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

En kapsel indeholder 74 mg lactose og 33 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel er 19,4 mm lang og 6,9 mm bred og har en blå uigennemsigtig hætte med “NTRF” præget med hvid trykfarve og en gul uigennemsigtig underdel.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Foragen er indiceret til brug hos voksne samt børn fra 12 år til behandling af akutte ukomplicerede nedre urinvejsinfektioner forårsaget af nitrofurantoinfølsomme mikroorganismer (se pkt. 5.1).

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt anvendelse af antibakterielle midler skal tages i betragtning.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne og børn fra 12 år*

Voksne og børn fra 12 år skal tage 2 kapsler om dagen: 1 om morgenen og 1 om aftenen (1 kapsel hver 12. time).

Sædvanlig brug er 7 dage eller mindst 3 dage efter, at der ikke længere er sporbar infektion i urinen.

*Børn under 12 år*

Foragen 100 mg kapsler med modificeret udløsning er en fast dosis og ikke egnet til mindre børn. Til små børn bør det overvejes at anvende andre lægemidler med nitrofurantoin, som findes på markedet.

Nitrofurantoin er kontraindiceret til spædbørn under 3 måneder (se pkt. 4.3).

*Ældre*

Såfremt der ikke er nogen signifikant nedsættelse af nyrefunktionen, hvor nitrofurantoin er kontraindiceret, er dosis den samme som for voksne.

Se forholdsregler og risici for ældre patienter i forbindelse med langtidsbehandling (se pkt. 4.8).

*Nedsat nyrefunktion*

Patienter med nedsat nyrefunktion skal have overvåget nyrefunktionen før initiering af og under behandling med nitrofurantoin. Nitrofurantoin er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion og hos patienter med eGFR på under 45 ml/minut (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Nitrofurantoin skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion, især ældre patienter i langtidsbehandling med nitrofurantoin kan kræve monitorering (se pkt. 4.4).

Administration

Foragen skal helst tages under eller lige efter et måltid eller med mælk eller yoghurt. Dette er for at sikre den størst mulige biotilgængelighed og optimal gastrointestinal tolerance.

Kapslen skal tages hel og må ikke åbnes eller tygges, da det kan påvirke lægemidlets egenskaber.

**4.3 Kontraindikationer**

Foragen er kontraindiceret ved:

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* nedsat nyrefunktion (eGFR under 45 ml/min) eller øget serumkreatinin.
glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) mangel.
* akut porfyri.
* graviditet i 38.-42. uge, under fødsel eller under fødsel pga. den potentielle risiko for hæmolyse af de umodne røde blodlegemer hos fosteret (se pkt. 4.6).
* børn under 3 måneder pga. deres umodne erytrocytenzymsystemer, hvilket indebærer en risiko for hæmolyse.
* patienter, der tidligere har haft lunge- eller leverreaktioner eller en perifer neuropati efter brug af nitrofurantoin eller andre nitrofuraner.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Længerevarende brug af nitrofurantoin anbefales ikke. Lunge- og leverkomplikationer, der kan være livstruende, kan forekomme under nitrofurantoinbehandlinger (se pkt. 4.8). Opstår der komplikationer, skal behandlingen seponeres omgående og de nødvendige forholdsregler iværksættes.

Der er observeret akutte, subakutte og kroniske lungereaktioner hos patienter behandlet med nitrofurantoin. Hvis disse reaktioner forekommer, skal nitrofurantoin straks seponeres.

Kroniske lungereaktioner (herunder lungefibrose og diffus interstitiel pneumonitis) kan udvikle sig snigende, ofte hos ældre patienter. Tæt overvågning af lungefunktionen hos patienter i længerevarende behandling er indiceret (især hos ældre).

Eksisterende sygdomme kan skjule bivirkninger i lunger og lever. Der bør udvises forsigtighed, når nitrofurantoin anvendes hos patienter med lungesygdom, nedsat leverfunktion, neurologiske sygdomme eller allergisk diatese.

Under længerevarende behandling bør patienten overvåges for lever- eller lungesymptomer og andre tegn på toksicitet. Nitrofurantoin skal seponeres, hvis der forekommer uforklarlige pulmonale, levertoksiske, hæmatologiske eller neurologiske symptomer.

Nitrofurantoin virker ikke som behandling af parenkymale infektioner i en unilateralt fungerende nyre. Infektion som følge af operation skal udelukkes i recidiverende eller svære tilfælde.

Der er forekommet perifer neuropati, som kan blive svær eller irreversibel (udvikles sædvanligvis inden for 2 måneders behandling) og kan blive livstruende. Behandlingen skal derfor seponeres ved det første tegn på neural skade (paræstesi, svaghed). Tilstande såsom nyreinsufficiens, anæmi, diabetes mellitus, alkoholisme, elektrolytforstyrrelser, B-vitaminmangel (især folatmangel) eller invaliderende tilstande, der øger risikoen for at udvikle perifer neuropati.

Urinen kan blive gul eller brun efter indtagelse af nitrofurantoin. Patienter, som tager nitrofurantoin, har tendens til falsk positiv uringlukose (hvis de testes for urinreducerende stoffer).

Nitrofurantoin skal seponeres ved tegn på hæmolyse hos personer med mistanke om glucose-6-phosphat dehydrogenase-mangel (10 % af etnisk sorte mennesker og en lille procentdel af etniske grupper fra Middelhavsområdet og Mellemøsten lider af G6PD-mangel).

Gastrointestinale reaktioner kan minimeres ved at tage lægemidlet sammen med mad eller mælk eller ved at justere dosis.

Levertoksicitet

Patienterne skal overvåges tæt for tegn på hepatitis (især ved længerevarende brug). Reaktioner fra leveren, herunder hepatitis, autoimmun hepatitis, kolestatisk gulsot, kronisk aktiv hepatitis og levernekrose, forekommer sjældent. Der er blevet rapporteret om dødsfald. Indtræden af kronisk aktiv hepatitis kan være snigende, og patienter bør overvåges med jævne mellemrum for ændringer i biokemiske tests, der ville indikere leverskade. Hvis hepatitis forekommer, skal lægemidlet straks seponeres, og der skal træffes passende foranstaltninger.

Hjælpestoffer

Foragen indeholder lactosemonohydrat og saccharose. Patienter med sjælden hereditær galactoseintolerans, fructoseintolerans, total lactasemangel, glucose/galactose­malabsorption eller sukrose-isomalt-insufficiens må ikke tage dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre lægemidlers indvirkning på nitrofurantoin:

* Karboanhydrasehæmmere og midler til alkalisering af urinen kan reducere nitrofurantoins antibakterielle aktivitet.
* Magnesiumtrisilikat, administreret sammen med nitrofurantoin, reducerer absorptionen af nitrofurantoin.
* Der kan være en antagonisme mellem quinoloner og nitrofurantoin: samtidig brug anbefales ikke.
* Probenecid og sulfinpyrazon kan nedsætte den renale udskillelse af nitrofurantoin.

Fødevarers indvirkning på

* Fødevarer eller midler, der forsinker mavetømningen, øger nitrofurantoins biotilgængelighed, sandsynligvis gennem bedre opløsning i mavesyren.

Nitrofurantoins indvirkning på andre lægemidler/laboratorietest:

* Tyfusvaccine (oral): antibakterielle midler (som nitrofurantoingruppen er en del af) inaktiverer den orale tyfusvaccine.
* Nitrofurantoin kan påvirke visse laboratorieprøver. Der kan forekomme falsk positive resultater eller falsk høje værdier med uringlucosetest, som er baseret på kobbersulfatreduktion, f.eks. Benedicts reagens og Clinitest (Ames). Der er ingen interferens med Clinistix-testen.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En stor mængde data hos gravide kvinder har ikke vist teratogenicitet eller føtal/neonatal toksicitet. Dyreforsøg med nitrofurantoin har ikke vist nogen reproduktionsstoksicitet.

Hvis nitrofurantoin ordineres af en læge, kan det anvendes under graviditet, men kun efter en grundig vurdering.

På grund af den potentielle risiko for hæmolyse af de umodne blodceller hos spædbørn, bør det ikke administreres tæt på eller under fødslen.

Amning

Nitrofurantoin udskilles i modermælken og påvises i meget små mængder, hvor det er usandsynligt, at de vil forårsage hæmolytisk anæmi hos et spædbarn med G6PD-mangel. Der bør udvises forsigtighed ved brug af nitrofurantoin under amning.

Fertilitet

En forbigående standsning af spermatogenesen og nedsat spermatozotal er observeret hos mænd ved supraterapeutiske doser. Selvom der blev observeret en midlertidig standsning af spermatogenesen hos rotter ved høje doser, er der i dyreforsøg ikke observeret nedsat fertilitet.

Kliniske doser har ikke været associeret med mandlig infertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Nitrofurantoin kan forårsage svimmelhed og døsighed. I de sjældne tilfælde, hvor det forekommer, bør patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne forsvinder.

**4.8 Bivirkninger**

Listen over bivirkninger ved nitrofurantoin er anført efter systemorganklasse nedenfor. Hyppigheden af bivirkningerne er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), Sjælden (≥1/10 000 til <1/1000), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkninger indberettet med nitrofurantoin**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA-systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke kendt | Sialoadenitis |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Agranulocytose, eosinofili, leukopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, aplastisk anæmi, megaloblastær anæmi1 |
| Immunsystemet | Sjælden | Eksfoliativ dermatitis, erythema multiforme (inklusive Stevens-Johnsons syndrom). |
| Ikke kendt | Allergiske hudreaktioner som makulopapulløse, erytematoøse eller eksematøse udbrud, urticaria, udslæt, angioødem. Lupus-lignende syndrom (associeret med lungereaktioner), anafylaktiske reaktioner, kutan vasculitis. |
| Metabolisme og ernæring | Sjælden | Anoreksi |
| Psykiske forstyrrelser2 | Ikke kendt | Depression, eufori, konfusion, psykotiske reaktioner, hovedpine2. |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Idiopatisk intrakraniel hypertension |
| Ikke kendt | Perifer neuropati (inklusive opticusneuritis) med symptomer, der involverer både sensoriske og motoriske implikationer, som kan blive svære eller irreversible, opticusneuritis, nystagmus, svimmelhed, somnolens. |
| Hjerte | Sjælden | Kollaps, cyanose |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke kendt | Akutte lungereaktioner3 inklusive feber, kulderystelser4, brystsmerter, dyspnø, hoste, lungeinfiltration med konsolidering eller pleural effusion5 i brystet indikeret ved røntgenstråler, eosinofili.subakutte lungereaktioner, herunder feber, eosinofilikroniske lungereaktioner inklusive feber, kulderystelser, hoste, dyspnø6, DRESS-syndrom. |
| Mave-tarm-kanalen | Sjælden | Kvalme |
| Ikke kendt | Opkastning, mavesmerter, diarré, pancreatitis |
| Lever og galdeveje | Sjælden | Kolestatis gulsot, kronisk aktiv hepatitis7. |
| Ikke kendt | Autoimmun hepatitis |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Alopecia (kortvarig) |
| Ikke kendt | Kutan vasculitis |
| Nyrer og urinveje | Meget almindelig | Suprainfektioner på grund af svampe eller resistente organismer (f.eks. Pseudomonas8) |
| Ikke kendt | Interstitiel nefritis |
| Medfødte, familiære og genetiske sygdomme | Sjælden | Hæmolytisk anæmi/G6PD-mangel |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke kendt | Asteni, artralgi |

1 Behandlingen skal stoppes, hvorefter blodbilledet sædvanligvis vender tilbage til det normale

2 Behandlingen skal seponeres ved det første tegn på neurologiske og/eller psykologiske implikationer.

3 Hvis nogen af følgende luftvejsreaktioner opstår, skal dette lægemiddel seponeres.

4 Akutte lungereaktioner opstår sædvanligvis inden for den første uge af behandlingen og er reversible ved seponering af behandlingen.

5 Påvist ved røntgendiagnose.

6 Kroniske lungereaktioner er sjældne hos patienter, der får kontinuerlig behandling i 6 måneder eller mere, og er mere almindelige hos ældre patienter. Lungereaktioner følges af og til af forandringer på EKG. Lungefunktionen kan blive permanent beskadiget, også efter seponering af behandling.

7 Der er indberettet dødsfald. Kolestatisk gulsot er sædvanligvis forbundet med kortvarig behandling (normalt op til 2 uger). Kronisk aktiv hepatitis, der lejlighedsvis fører til nekrose, er sædvanligvis forbundet med langtidsbehandling (normalt 6 måneder). Behandlingen skal seponeres ved det første tegn på levertoksicitet. Se pkt. 4.4.

8 Disse er begrænset til urogenitalsystemet, fordi undertrykkelsen af normal bakterieflora ikke forekommer andre steder i kroppen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering kan være maveirritation, kvalme og opkastning.

Behandling

Der findes ingen specifik antidot, men nitrofurantoin kan om nødvendigt fjernes ved hæmodialyse. Standardbehandlingen består af fremkaldelse af emese eller ventrikelskylning i tilfælde af nylig indtagelse (inden for en time). Overvågning af fuld blodtælling, leverfunktion og lungefunktion anbefales. Der bør opretholdes et højt væskeindtag for at fremme ekskretion af nitrofurantoin med urinen.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, ATC-kode: J01XE01.

Virkningsmekanisme

Nitrofurantoin tilhører gruppen nitrofuraner. Terapeutiske aktive koncentrationer nås kun i urinen. Nitrofurantoins antibakterielle aktivitet er højest i sur urin, og pH-værdier over 8 kan forårsage tab af dets virkning. Den præcise virkningsmekanisme er ukendt. Der er beskrevet flere virkningsmekanismer. Nitrofurantoin hæmmer en række bakterielle enzymer. Det hæmmer også bakterielle ribosomale proteiner og forårsager dermed fuldstændig hæmning af bakterieproteinsyntesen. Nitrofurantoin kan også forårsage skader på DNA'et.

*Resistens*

Der udvikles sjældent resistens under behandling med nitrofurantoin, muligvis fordi nitrofurantoin har forskellige virkemåder. Resistens kan forekomme ved længerevarende behandling. Der har været rapporteret om plasmidkodet resistens ved *E.coli*. Der er observeret nedsat følsomhed hos ESBL-producerende tarmbakterier. Resistens kan skyldes tabet af nitrofuranreduktaser, som generer de aktive mellemprodukter.

**Tabel 2: Følsomhedskriterier for nitrofurantoin**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **MIC-breakpoint (mg/l)** |
| *Staphylococcus saprophyticus* (kun ukomplicerede urinvejsinfektioner) | S ≤64, R >64 mg/l |
| *Enterococcus faecalis* (kun ukomplicerede urinvejsinfektioner) | S ≤64, R >64 mg/l |
| *Streptococcus agalactiae* (kun ukomplicerede urinvejsinfektioner) | S ≤64, R >64 mg/l |
| *Escherichia coli* (kun ukomplicerede urinvejsinfektioner) | S ≤64, R >64 mg/l |

**Følgende liste indeholder en oversigt over relevante mikroorganismer for indikationen:**

Sædvanligvis følsomme arter:

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermis*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Enterococcus faecalis*

*Escherichia coli*

Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem:

*Citrobacter spp*

*Enterobacter spp*

*Klebsiella spp*

Naturligt resistente organismer

*Proteus spp*

*Pseudomonas spp*

*Serratia spp*

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Klinisk farmakologi

Hver Foragen 100 mg kapsel med modificeret udløsning indeholder to former af nitrofurantoin. 25 % af dosen er makrokrystallinsk nitrofurantoin, som har en langsommere opløsning og absorption end nitrofurantoinmikrokrystallerne. De resterende 75 % af dosen er mikrokrystallinsk nitrofurantoin i en pulverblanding, som ved eksponering for de gastrointestinale væsker danner en gelmatrix, der resulterer i modificeret udløsning af det aktive stof over tid.

Absorption

Nitrofurantoin absorberes hurtigt i den øvre del af mave-tarm-kanalen. Indtagelse sammen med mad eller mælk øger absorptionen. Plasmakoncentrationer er lave ved terapeutiske doser med maksimalindhold sædvanligvis mindre end 1 μg/ml.

Fordeling

Nitrofurantoin er 60-77 % bundet til plasmaalbumin. Fordeling finder sted over intra- og ekstracellulære vævskomponenter. Små mængder nitrofurantoin kan krydse placentabarrieren.

Biotransformation

Omkring 60 % af den administrerede nitrofurantoindosis metaboliseres primært ad enzymatisk vej til mikrobiologisk inaktivt aminofurans, som kan ændre urinens farve til brun.

Elimination

Halveringstiden i blod eller plasma estimeres til at være ca. 60 minutter. Cirka 20-25 % af de 2 daglige doser nitrofurantoin genfindes uændret fra urinen. I gennemsnit opnås maksimalkoncentrationer på over 100 μg/ml i urinen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen data.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Talcum (E553b)
Majsstivelse
Carbomer
Povidon (E1201)

Lactosemonohydrat, Saccharose

Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselskal:

Gul jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)
Titaniumdioxid (E171)
Gelatine

Indigocarmin (E132)

Trykfarve:
Shellac (E904)

Propylenglycol (E1520)
Stærk ammoniakopløsning(E527)
Vand, renset

Kaliumhydroxid (E525)
Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Kartonæske med standard PVC-PCTFE/Alu-blister med enten 2, 6, 14 eller 20 kapsler.

Pakningstørrelser: 2 kapsler (1 blister x 2 kapsler), 6 kapsler (3 blistre x 2 kapsler), 14 kapsler (2 blistre x 7 kapsler) eller 20 kapsler (2 blistre x 10 kapsler).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CNX Therapeutics Ireland Ltd.

5th Floor Rear, Connaught House

1 Burlington Road

Dublin 4

Dublin

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67773

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. december 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. november 2024