

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nitroxolin forte, 250 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka miękka zawiera 250 mg nitroksoliny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt zawiera olej sojowy oraz czerwień koszenilową A (E 124).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, miękkie

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe stosowanie w leczeniu zakażeń ostrych i zaostrzenia przewlekłych nawracających zakażeń dolnych dróg moczowych (*cystitis, urethritis*) drobnoustrojami wrażliwymi na nitroksolinę u pacjentów dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Stosowanie: trzy razy na dobę jedna kapsułka produktu leczniczego Nitroxolin forte.

Sposób podawania

Kapsułki Nitroxolin forte należy stosować doustnie, jeśli to możliwe, przed głównymi posiłkami, popijając szklanką wody. W nadwrażliwości żołądka produkt leczniczy można przyjmować 1 do 2 godzin po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na nitroksolinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby.
- Produkt zawiera olej sojowy. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas długotrwałego stosowania należy regularnie kontrolować czynność wątroby.

Substancja czynna produktu leczniczego ma żółte zabarwienie. Ze względu na to, iż nitroksolina wydalana jest z moczem, stosowanie produktu może prowadzić do nieszkodliwego zabarwienia moczu na żółty kolor.

Produkt zawiera czerwień koszenilową, która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie można wykluczyć hamującego wpływu na skuteczność nitroksoliny stosowania produktów zawierających duże dawki substancji mineralnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania nitroksoliny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych nie można całkowicie wykluczyć ryzyka neurotoksyczności wobec płodu/embrionu (patrz punkt 5.3). Z tego względu produkt leczniczy może być stosowany w okresie ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności. Należy uwzględnić indywidualną ocenę oporności na nitroksolinę na podstawie antybiogramu.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania nitroksoliny do mleka ludzkiego. Z tego względu nitroksolinę nie należy stosować podczas karmienia piersią. Należy uwzględnić, iż u niemowląt karmionych piersią mogą wystąpić zaburzenia fizjologicznej flory bakteryjnej jelit z towarzyszącą biegunką i rozwojem zakażeń drożdżakowych w jelicie oraz uczulenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nitroxolin forte nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane podzielono zgodnie z częstością występowania, przedstawioną w poniższej tabeli:

Bardzo często ($\geq 1/10$)
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)
Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, wymioty, biegunka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: zaczerwienienie skóry, świąd.

Rzadko: zażółcenie skóry, włosów i paznokci spowodowane intensywnie żółtą barwą substancji czynnej, działanie to jest nieszkodliwe i ma charakter przemijający.

Bardzo rzadko: zażółcenie twardówki spowodowane intensywnie żółtą barwą substancji czynnej, działanie to jest nieszkodliwe i ma charakter przemijający.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo rzadko: znużenie, bóle i zawroty głowy, niepewny chód.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Znany jest przypadek przedawkowania produktu leczniczego w próbie samobójczej po zastosowaniu dawki 5000 mg. W trakcie przyjęcia do szpitala pacjent odczuwał zmęczenie, był przytomny, bez zaburzeń orientacji. Nie stwierdzano żadnych dalszych objawów zatrucia. Pacjent powrócił do stanu sprzed przedawkowania bez podejmowania dalszych środków zaradczych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbakteryjne

Kod ATC: J01XX07

Produkt leczniczy Nitroxolin forte jest chemioterapeutyką o właściwościach przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych.

Nitroksolina jest związkiem chelatującym kationy dwuwartościowe. W stężeniach terapeutycznych substancja czynna działa bakteriobójczo na większość bakterii Gram-ujemnych i bakterii Gram-dodatnich, wywołujących infekcje dróg moczowych. W oparciu o mechanizm działania leku (kompleksowanie kationów dwuwartościowych) nieprawdopodobne jest powstawanie oporności w postaci mutacji jednostopniowych.

Spektrum działania obejmuje również zakażenia grzybicze wywołane m.in. przez patogenne dla człowieka gatunki *Candida*. Mechanizm działania nitroksoliny opiera się na wybiórczym hamowaniu określonych enzymów, szczególnie polimerazy RNA.

Wartości graniczne określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) dla szczepu *Escherichia coli* są następujące:

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego [mg/l]		Wartości graniczne wielkości strefy zahamowania wzrostu [mm]*	
W ≤ 16	O > 16	W ≥ 15	O < 15

W – wrażliwy, O – oporny

* Zawartość antybiotyku w krążku: 30 µg

Wartości graniczne dotyczą tylko niepowikłanych zakażeń dróg moczowych.

W oparciu o dane z badań *in vitro*, w poniższej tabeli dokonano klasyfikacji istotnych pod względem klinicznym bakterii, określonych jako wrażliwe lub odporne na nitroksolinę.

Rozpowszechnienie oporności wybranego gatunku drobnoustroju może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku ciężkich zakażeń.

I. Gatunki zwykle wrażliwe
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Paciorkowce beta hemolityczne
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida (Torulopsis) glabrata</i>
<i>Candida guilliermondii</i>
<i>Candida kefir</i>
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida pseudotropicalis</i>
<i>Candida tropicalis</i>
II. Szczepy, w przypadku których oporność na chemioterapeutyk może stanowić problem
<i>Enterococcus spp.</i>
Gronkowce koagulazo-ujemne
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Serratia spp.</i>
III. Szczepy o oporności wrodzonej
<i>Burkholderia cepacia</i> ¹⁾
<i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ¹⁾

¹⁾ wcześniej *Pseudomonas*

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym nitroksolina jest wchłaniana szybko i prawie całkowicie w jelicie. Substancja czynna produktu leczniczego jest wykrywana we krwi 15 - 30 minut po podaniu doustnym. Lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu krwi po 1 - 1,5 godziny.

Nie udowodniono skutecznego stężenia leku w surowicy i tkankach, z wyjątkiem prostaty, w której po podaniu dużej dawki leku wykryto skuteczny terapeutycznie poziom nitroksoliny. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 10%.

Eliminacja zachodzi głównie w nerkach, przeważnie w postaci glukuronianów i siarczanów. Średni okres półtrwania w moczu wynosi około 2 godzin. W przypadku umiarkowanej niewydolności nerek (kreatynina w surowicy krwi 2 mg/100 ml) wydalanie leku jest wolniejsze, ale kliniczna skuteczność leku w moczu zostaje osiągnięta. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (kreatynina w surowicy krwi > 2 mg/100 ml) nie dochodzi do wydalania nitroksoliny i w związku z tym nie zostaje zapewniona kliniczna skuteczność produktu.

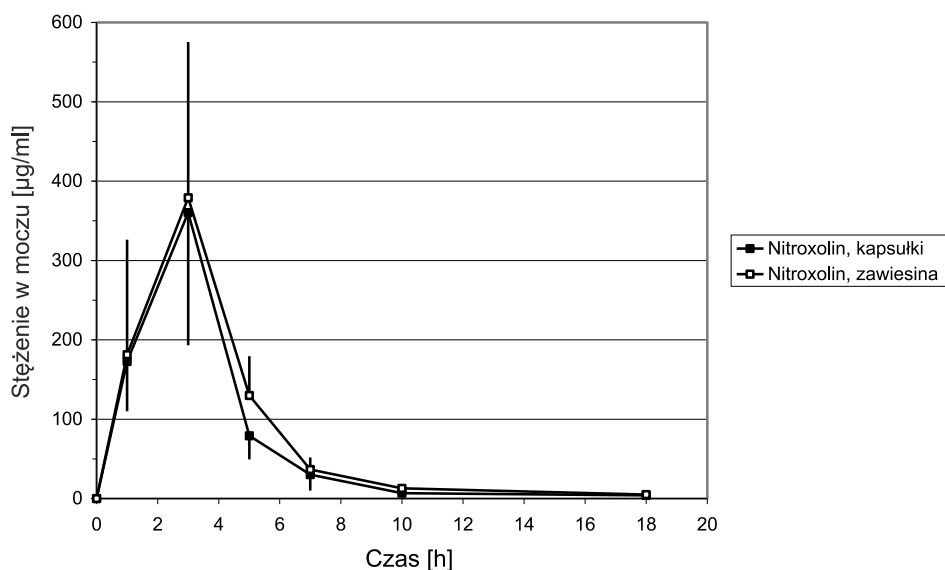
W warunkach ekstremalnych (np. w saunie) nitroksolina jest wydalana w niewielkich ilościach razem z potem. Aktywne stężenie bakteriobójcze zostaje osiągnięte po 1 - 2 godzinach w moczu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Przeprowadzone w 1992 r. badanie dotyczące zależności PK/PD substancji czynnej wykazało następujące stężenie w surowicy względem produktu referencyjnego (badanie pilotażowe na 3 osobach):

Parametry	Badany produkt leczniczy Nitroxolin kapsułki 250 mg	Referencyjny produkt leczniczy Nitroxolin zawiesina 250 mg
C_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	6,09 – 7,78	6,17 – 9,56
t_{max} [h]	1,02 – 1,52	1,50 – 2,50
$AUC_{0-\infty}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$]	15,11 – 17,68	14,43 – 20,08

Stężenie leku w moczu po podaniu 250 mg nitroksoliny (Nitroxolin forte, kapsułki lub Nitroxolin, zawiesina) u 24 osób badanych (diagram przedstawiający zależność stężenia w stosunku do czasu):



5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym przeprowadzonych u myszy, szczurów, kotów i psów ujawniły objawy neurotoksyczności zależne od podanej dawki. Podawanie dużych dawek nitroksoliny prowadziło u gryzoni do patomorfologicznych zmian w motoneuronach rdzenia kręgowego oraz w obwodowym układzie nerwowym. Innymi działaniami toksycznymi nitroksoliny zależnymi od podanej dawki były zmiany patomorfologiczne w obrębie organów mięsnych. W badaniu dotyczącym długotrwałego stosowania dużych dawek leku u szczurów obserwowano występowanie zaćmy. Jednak w innych badaniach, przeprowadzonych na innych gatunkach zwierząt

nie obserwowano takich działań. Dotychczasowe testy *in vitro* oraz *in vivo* nie ujawniły jego potencjału mutagennego.

Brak długotrwałych badań dotyczących potencjału rakotwórczego.

Nie przeprowadzono istotnych badań dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję nitroksoliny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Olej sojowy, uwodorniony

Olej sojowy, częściowo uwodorniony

Wosk żółty

Lecytyna z nasion soi, ciekła

Etylowanilina

4-metoksyacetofenon

Skład otoczki

Żelatyna

Glicerol 85%

Tytanu dwutlenek (E 171)

Czerwień koszenilowa A (E 124)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

10 kapsułek, miękkich

20 kapsułek, miękkich

30 kapsułek, miękkich

90 kapsułek, miękkich

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MIP Pharma Polska Sp. z o. o.
ul. Orzechowa 5
80-175 Gdańsk

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20668

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.10.2012 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 18.07.2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.03.2023