

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dafurag, 10 mg/mL, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL zawiesiny zawiera 10 mg furazydyny (*Furazidinum*), poprzednio stosowana nazwa: furagina.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 mL zawiesiny zawiera:

- 476 mg sacharozy,
- 2,142 mg metylu parahydroksybenzoesu (E 218),
- 0,238 mg propylu parahydroksybenzoesu (E 216),
- 1,19 mg makroglicerolu rycynooleinianu,
- 4,4 mg etanolu,
- d-limonen,
- linalol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Zawiesina o barwie żółtej i pomarańczowym posmaku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrych i przewlekłych niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych, wywołanych przez bakterie z gatunku pałeczki okrężnicy (*Escherichia coli*) u dzieci i dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy stosuje się przez 7-8 dni. Gdy zachodzi konieczność, kuracja może być powtórzona po 10-15 dniach.

Dorośli

Pierwszy dzień leczenia: 10 mL 4 razy na dobę, następne dni 10 mL 3 razy na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy

5-7 mg/kg mc./dobę w 2-3 dawkach podzielonych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy przyjmować doustnie podczas posiłków zawierających białko, które powoduje zwiększenie dostępności biologicznej pochodnych nitrofuranu.

Przed każdym użyciem butelkę należy wstrząsać przez co najmniej 30 sekund.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na pochodne nitrofuranu.
- W I trymestrze ciąży.
- W okresie donoszonej ciąży (od 38 tygodnia) i porodu, ze względu na ryzyko niedokrwistości hemolitycznej u noworodka.
- U dzieci w wieku do 3 miesięcy.
- Niewydolność nerek.
- Rozpoznana polineuropatia, np. cukrzycowa.
- Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wątroby, zaburzeniami układu nerwowego, niedokrwistością, zaburzeniami elektrolitowymi, niedoborem witamin z grupy B i kwasu foliowego oraz chorobami płuc.

Chorzy na cukrzycę powinni zachować ostrożność, gdyż furazydyna może spowodować rozwój polineuropatii. U pacjentów leczonych pochodnymi nitrofuranu obserwowano wystąpienie polineuropatii obwodowej, która w ciężkich przypadkach może być nieodwracalna i zagrażać życiu pacjenta. Dlatego w razie wystąpienia pierwszych objawów neuropatii (parestezje) produkt leczniczy należy odstawić.

U pacjentów leczonych pochodnymi nitrofuranu obserwowano ostre, podostre i przewlekłe reakcje płucne (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia objawów takiej reakcji produkt leczniczy należy natychmiast odstawić.

Podczas długotrwałego stosowania produktu leczniczego należy kontrolować morfologię krwi (leukocytoza) oraz biochemiczne parametry czynności nerek i wątroby.

Podczas podawania pochodnych nitrofuranu stwierdzano fałszywie dodatnie wyniki oznaczeń glukozy w moczu z użyciem roztworów Benedicta i Fehlinga. Wyniki oznaczeń glukozy w moczu wykonywanych metodami enzymatycznymi były prawidłowe.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sacharoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera 476 mg sacharozy w 1 mL zawiesiny. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów chorych na cukrzycę.

Metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan

Produkt leczniczy zawiera 2,142 mg metylu parahydroksybenzoesanu i 0,238 mg propylu parahydroksybenzoesanu w 1 mL zawiesiny.

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (również reakcje typu późnego).

Makroglicerolu rycynooleinian

Produkt leczniczy zawiera 1,19 mg makroglicerolu rycynooleinianu w 1 mL zawiesiny.

Produkt leczniczy może powodować niestrawność i biegunkę.

Etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 44 mg alkoholu (etanolu) w każdych 10 mL zawiesiny, co jest równoważne 0,44% (w/v). Ilość alkoholu w 10 mL tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 2 mL piwa lub 1 mL wina.

Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

D-limonen i linalol

Produkt leczniczy zawiera d-limonen i linalol, które mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Furazydyna jest antagonistą kwasu nalidyksowego, hamującym jego działanie bakteriostatyczne.
- Antybiotyki aminoglikozydowe i tetracykliny podawane razem z furazydyną nasilają jej działanie przeciwbakteryjne.
- Chloramfenikol i rystomycyna zwiększają działanie hemotoksyczne furazydyny.
- Leki urykozuryczne, takie jak probenecyd (w dużych dawkach) i sulfinpirazon zmniejszają wydzielenie kanalikowe pochodnych nitrofuranu i mogą powodować kumulację furazydyny w organizmie, zwiększając jej toksyczność i zmniejszając stężenie w moczu poniżej minimalnego stężenia bakteriostatycznego, a w konsekwencji prowadzić do osłabienia skuteczności terapeutycznej.
- Jednoczesne podawanie leków alkalinizujących, które zawierają trójkrzemian magnezu zmniejsza wchłanianie furazydyny.
- Atropina opóźnia wchłanianie pochodnych nitrofuranu, ale ogólna ilość wchłoniętej substancji nie zmienia się.
- Jednoczesne przyjmowanie witamin z grupy B zwiększa wchłanianie pochodnych nitrofuranu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z powodu braku danych klinicznych, dotyczących ewentualnego teratogennego działania furazydyny, produktu leczniczego nie należy stosować w I trymestrze ciąży.

Należy zachować szczególną ostrożność u kobiet w III trymestrze ciąży.

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u kobiet w donoszonej ciąży (od 38 tygodnia) i w okresie porodu, ze względu na ryzyko niedokrwistości hemolitycznej u noworodka.

Karmienie piersią

Z uwagi na przenikanie furazydyny do mleka ludzkiego, produktu leczniczego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania kliniczne wykazały, że pochodne nitrofuranu mają negatywny wpływ na czynność jąder. Mogą powodować zmniejszenie ruchliwości plemników, zmniejszać wydzielenie spermy oraz prowadzić do patologicznych zmian w morfologii plemników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych o wpływie furazydyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak u niektórych pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane, mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów (patrz punkt 4.8 „Zaburzenia układu nerwowego”).

4.8 Działania niepożądane

Wśród obserwowanych w trakcie badań klinicznych objawów niepożądanych, najprawdopodobniej związanych ze stosowaniem produktu leczniczego, najczęstsze były: nudności (8%), bóle głowy (6%) i nadmierne oddawanie gazów (1,5%). Pozostałe, niżej wymienione objawy, występowały u nie więcej niż 1% pacjentów i są wymienione z uwzględnieniem układów, których dotyczyły.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Sinica wskutek methemoglobinemii. U osób z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej stosowanie furazydyny może doprowadzić do powstania niedokrwistości megaloblastycznej lub hemolitycznej.

Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia, neuropatia obwodowa, także o ostrym lub nieodwracalnym przebiegu (do jej wystąpienia szczególnie predysponują: niewydolność nerek, niedokrwistość, cukrzyca, zaburzenia elektrolitowe, niedobór witaminy B).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki i śródpiersia

Ostre, podostre i przewlekłe reakcje z nadwrażliwości na pochodne nitrofuranu. Reakcje przewlekłe występowały u pacjentów przyjmujących furazydynę dłużej niż 6 miesięcy. Przewlekłe reakcje płucne (w tym zwłóknienie płuc i rozsiane śródmiąższowe zapalenie płuc) mogą wystąpić zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Ostre reakcje z nadwrażliwości dotyczące układu oddechowego objawiały się gorączką, dreszczami, kaszlem, bólami w klatce piersiowej, dusznością, wysiękiem do jamy opłucnowej zmianami w obrazie radiologicznym płuc i eozynofilią. Najczęściej szybko lub bardzo szybko ustępowały po odstawieniu produktu leczniczego. W przypadku reakcji przewlekłych nasilenie objawów i ich odwracalność po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego zależy od czasu kontynuacji leczenia po wystąpieniu pierwszych objawów niepożądanych. Sprawą kluczową jest jak najszybsze rozpoznanie działania niepożądanego i odstawienie produktu leczniczego. Upośledzenie czynności płuc może być nieodwracalne.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaparcia, biegunka, objawy dyspeptyczne, bóle brzucha, wymioty, zapalenie ślinianek, zapalenie trzustki, rzekomobłoniaste zapalenie jelit.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Łysienie, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Gorączka, dreszcze, złe samopoczucie, zakażenia drobnoustrojami opornymi na pochodne nitrofuranu, najczęściej pałeczkami z rodzaju *Pseudomonas* lub grzybami z rodzaju *Candida*.

Zaburzenia układu immunologicznego

Świąd, pokrzywka, anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Objawy polekowego zapalenia wątroby, żółtaczką cholestatyczną, martwica mięszu wątroby.

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:

Departament 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

Z uwagi na wydalanie produktu leczniczego z organizmu przez nerki, ryzyko przedawkowania jest zwiększone u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. W razie przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: bóle głowy, zawroty głowy, reakcje alergiczne, nudności, wymioty, niedokrwistość.

Po przedawkowaniu zaleca się płukanie żołądka oraz dożylne podanie płynów. Zaleca się przeprowadzenie badania morfologii krwi, badań laboratoryjnych czynności wątroby oraz monitorowanie czynności płuc. W ciężkich przypadkach należy przeprowadzić hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw zakażeniom działające ogólnie, pochodne nitrofuranu.
Kod ATC: J 01 X E03

Furazydyna czyli furagina (nitrofuryloakrylidyno-amino-hydantoina) jest pochodną nitrofuranu. Leki z tej grupy działają bakteriostatycznie na szerokie spektrum drobnoustrojów, obejmujące część bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) i wiele szczepów Gram-ujemnych (*Enterobacteriaceae*: *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter*). Pochodne nitrofuranu wykazują działanie przeciwpierwotniakowe i tylko niewielkie działanie przeciwwgrzybicze. Nie wpływają na pałeczki ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) i na większość szczepów pałeczek odmienia (*Proteus vulgaris*).

Najsilniejsze działanie furazydyna wykazuje w środowisku kwaśnym (pH 5,5), środowisko zasadowe osłabia jej działanie. Silne działanie bakteriostatyczne furazydyny jest związane z obecnością aromatycznego podstawnika z grupy nitrowej. Pochodne nitrofuranu są redukowane do aktywnych pochodnych przez bakteryjne flawoproteiny. Pochodne te następnie przekształcają bakteryjne białka rybosomalne i inne związki niezbędne do syntezy białek komórkowych, kwasów nukleinowych (DNA i RNA) i w procesach oddychania komórkowego. Ten złożony i wielotorowy mechanizm zaburzenia procesów życiowych w komórce bakteryjnej sprawia, że od czasu wprowadzenia do terapii tej grupy leków w 1953 roku, nie powstał istotny klinicznie problem rozwijania się na nie oporności. Prawdopodobnie wielokrotne i jednoczesne mutacje, mogące prowadzić do nabycia oporności na pochodne nitrofuranu, są letalne dla większości drobnoustrojów. Nie obserwuje się występowania krzyżowej oporności na pochodne nitrofuranu z antybiotykami i sulfonamidami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wehłanianie

Po podaniu doustnym furazydyna wchłania się bardzo szybko i uzyskuje maksymalne stężenie w surowicy w ciągu ok. 0,5 godziny.

Dystrybucja

Krzywa przebiegu stężenia leku w surowicy wskazuje na otwarty, jednokompartментowy model dystrybucji leku. Stężenia te są mało istotne z terapeutycznego punktu widzenia i wynoszą około 4,2 µg/mL. Stopień wiązania pochodnych nitrofuranu z białkami osocza jest oceniany różnie przez poszczególnych autorów na od 40-60% do 90-95%.

Metabolizm

Pochodne nitrofuranu są metabolizowane w wątrobie i innych tkankach obwodowych.

Eliminacja

Około 13% przyjętej dawki furazydyny ulega wydaleniowi w postaci niezmienionej w ciągu pierwszej doby od podania. Obserwowane średnie stężenia furazydyny w moczu mieszczą się w zakresie minimalnych stężeń hamujących (MIC) dla ok. 81% patogennych szczepów pałeczki okrężnicy (*E. coli*) najczęściej izolowanych z moczu dzieci. Wynoszą one od 0,45 mg/mL do 6,25 mg/mL. Inni autorzy określili minimalne stężenie bakteriostatyczne w moczu furazydyny na około 1 mg/mL.

Należy dodać znane i dobrze udokumentowane informacje literaturowe, że przyjmowanie pochodnych nitrofuranu z posiłkami, szczególnie bogatobiałkowymi, zwiększa ich biologiczną dostępność o ok. 40% ~50% i zwiększa ich wydalanie z moczem, czyli zwiększa stężenie leku w moczu, co daje wyższy odsetek wyleczeń.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra (po podaniu pojedynczej dawki)

Ostrą toksycyżność furazydyny oceniano w doświadczeniu przeprowadzonym na białych myszach, podając produkt leczniczy dożoładkowo i dootrzewnowo. Uzyskane wyniki przedstawione w tabeli poniżej wskazują na bardzo niską toksycyżność furazydyny po podaniu dożoładkowym.

Droga podania	Dawka (mg/kg mc.)		
	Maks. tolerowana	Śmiertelna	LD ₅₀
Dootrzewnowo	150	400	284,3
Dożoładkowo	2000	4000	2813

Ostra toksycyżność furazydyny była badana także na królikach. Nie różniła się ona znamienne dla białych myszy. Obraz kliniczny zatrucia u myszy rozwijał się po 20-40 minutach od momentu podania furazydyny dootrzewnowo i charakteryzował się objawami ataksji i drżenia poszczególnych grup mięśniowych, po którym następowało porażenie. U królików również obserwowano gwałtowne zmniejszenie napięcia mięśniowego, duszność, obniżenie odruchów rogówkowych, czasami opistotonus.

Toksycyżność po podaniu wielokrotnym

Kumulacja furazydyny badana była na białych myszach. Codzienne podawanie produktu leczniczego w dawce 100 i 250 mg/kg mc. w ciągu miesiąca nie doprowadzało do zgonu zwierząt. Co więcej, u myszy następowało zwiększenie masy ciała. W ciągu doby z organizmu myszy wydalano się 250 mg/kg mc. furazydyny, co stanowiło 12,5% maksymalnej tolerowanej dawki, czyli codzienne podawanie dużych dawek doprowadzało do kumulacji produktu leczniczego. Badania histologiczne królików, które zginęły w 3., 4., i 5. dniu codziennego podawania 1 g/kg mc. furazydyny, wykazały tylko zmiany w wątrobie i nerkach: w wątrobie - nieznacznie zaznaczone stłuszczenie, w nerkach - zmiany martwicze i nacieki komórkowe. W doświadczeniach na kotach badano wpływ furazydyny na mięśnie gładkie. Wykazano, że po dożylnym podaniu dawki 10 mg/kg mc. napięcie i amplituda skurczu mięśniowego nie zmieniała się. W doświadczeniu na izolowanych odcinkach jelita cienkiego udowodniono, że furazydyna nie wpływa na czynność mięśni gładkich przewodu pokarmowego ani na aktywność motoryczną jelita. Ponieważ furazydyna charakteryzuje się silnym działaniem przeciwbakteryjnym, istotny jest jej wpływ na fizjologiczną florę bakteryjną przewodu pokarmowego. Badania w tym zakresie przeprowadzono na myszach. Doświadczalnie wykazano tylko nieznaczne zmniejszenie liczby pałeczek Gram-ujemnych w przewodzie pokarmowym. Różnica ta była obserwowana od 5. dnia od momentu rozpoczęcia podawania furazydyny. Zmiany nie zniknęły całkowicie przez okres około 40 dni podawania produktu leczniczego. Podsumowując stwierdzono, że furazydyna w dawkach terapeutycznych nie wpływała negatywnie na florę jelitową myszy.

Podczas badania histologicznego zwierząt zmiany stwierdzano w wątrobie i w nerkach. W wątrobie miały one charakter stłuszczenia, w nerkach natomiast wyraźny był zastój żylny, w mięszu występowały nacieki komórkowe, a w nabłonku kanalików drobne krople tłuszczu. Brak badań dotyczących działania kancerogennego produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Glicerol

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Makrogloglicerolu rycynooleinian

Hydroksypropyloceluloza

Guma ksantan

Aromat pomarańczowy naturalny 72VP (olejek pomarańczowy, etanol, d-limonen, linalol)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce, nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brunatnego typu III zamknięta aluminiową białą zakrętką, umieszczona w tekturowym pudełku wraz ze strzykawką doustną z podziałką co 0,1 mL (cylinder i końcówka tłoka z LDPE, tłok strzykawki z polistyrenu, łącznik z LDPE) i ulotką dla pacjenta.

1 op. – 140 mL

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

tel. (42) 22-53-100

E-mail: aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24091

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 czerwca 2017 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 stycznia 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO