

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Furadantine MC 50 mg capsules

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per capsule: 50 mg nitrofurantoïne macrokristallen.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 175,6 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Furadantine MC is geïndiceerd bij aandoeningen van de urinewegen die worden veroorzaakt door voor nitrofurantoïne gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1).

- bij acute ongecompliceerde lage urineweginfecties;
- voor kortdurende profylaxe bij chirurgische ingrepen, transurethrale interventies, catheterisatie, cytoscopie en verblijfs catheter;
- voor langdurige behandeling van urineweginfecties tot 6 maanden; langer dan 6 maanden enkel indien de baten duidelijk de mogelijke risico's overtreffen. Gezien de bijwerkingen dient langdurige therapie alleen toegepast te worden als er geen geschikt alternatief beschikbaar is (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

**Er dient rekening te worden gehouden met de officiële lokale richtlijnen voor het juiste gebruik van antibiotica.**

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Behandeling van acute ongecompliceerde lage urineweginfecties:

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: één capsule van 50 mg 4 x per dag.

Algemeen gebruik: 5 – 7 dagen of tenminste 3 dagen nadat geen infectie meer aantoonbaar is in de urine.

Bij meisjes van 5 tot 12 jaar: de gebruikelijke dosering is 3-6 mg/kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over 4 doses; gedurende 7 dagen of tenminste 3 dagen nadat geen infectie meer aantoonbaar is in de urine.

Deze farmaceutische vorm [capsules] is mogelijk niet geschikt voor gebruik bij kinderen in deze leeftijdsgroep.

Kortdurige profylaxe bij ingrepen aan de urinewegen:

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: 50 mg 4x per dag op de dag van de ingreep en gedurende 3 dagen daarna.

Langdurige behandeling van urineweginfecties:

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: 50-100 mg 1x per dag gewoonlijk 's avonds voor het slapengaan.

#### Wijze van toediening

Nitrofurantoïne kan het best tijdens of vlak na de maaltijd worden ingenomen, of met melk of yoghurt. Dit om een zo groot mogelijke biologische beschikbaarheid te waarborgen en een optimale tolerantie na te streven.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Furadantine MC is gecontraïndiceerd:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR lager dan 30 ml/min) of met een verhoogd serumcreatinine;
- bij G6PD deficiëntie;
- bij acute porfyrie;
- bij zuigelingen jonger dan drie maanden vanwege de theoretische mogelijkheid van hemolytische anemie bij de foetus of bij de pasgeborene (minder dan 3 maanden oud) te wijten aan onrijpe erythrocyt-enzymssystemen;
- bij patiënten die voorheen een long- of leverreactie dan wel een perifere neuropathie hebben gehad na gebruik van nitrofurantoïne of andere nitrofuranen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Langdurig gebruik van nitrofurantoïne wordt ontraden. Tijdens nitrofurantoïnebehandelingen kunnen zich long- en levercomplicaties voordoen die levensbedreigend kunnen zijn (zie rubriek 4.8). Bij optreden dient men de behandeling direct te staken en de nodige maatregelen te nemen.

Acute, subacute en chronische pulmonale reacties zijn waargenomen bij patiënten behandeld met nitrofurantoïne. Als deze reacties optreden, moet nitrofurantoïne onmiddellijk gestaakt worden.

Chronische pulmonale reacties (inclusief longfibrose en diffuse interstitiële pneumonitis) kunnen zich sluipend ontwikkelen, en kunnen vaak bij oudere patiënten voorkomen. Nauwlettend toezicht op de longaanandoeningen van de patiënten die langdurige therapie krijgen is aangewezen (vooral bij ouderen).

#### Hepatotoxiciteit

Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op tekenen van hepatitis (met name bij langdurig gebruik). Hepatische reacties, inclusief hepatitis, auto-immunhepatitis, cholestatische geelzucht, chronische actieve hepatitis en hepatische necrose komen zelden voor. Er zijn sterfgevallen bekend. De eerste symptomen van chronische actieve hepatitis zijn mogelijk bedrieglijk gevaarlijk, patiënten moeten daarom regelmatig gecontroleerd worden op veranderingen in biochemische testresultaten die leverschade kunnen aanduiden. In het geval dat sprake is van hepatitis moet gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moeten passende maatregelen worden getroffen.

Bestaande condities kunnen pulmonaire en hepatische bijwerkingen maskeren, er is voorzichtigheid geboden wanneer nitrofurantoïne wordt toegepast bij patiënten met pulmonaire ziekten, gestoorde hepatische functie, neurologische aandoeningen en allergische diathese.

Perifere neuropathie, die ernstig of irreversibel kan worden, is voorgekomen (ontstaat meestal binnen 2 maanden) en kan levensbedreigend worden. Daarom dient de behandeling gestaakt te worden bij de eerste tekenen van neurale aantasting (paresthesieën, zwakte). Aandoeningen als nierinsufficiëntie, anemie, diabetes mellitus, alcoholisme, elektrolytenstoornis, vitamine-B-deficiëntie (vooral folaatdeficiëntie) en uitputtende aandoeningen verhogen de kans op het ontstaan van perifere neuropathie.

Urine kan geel of bruin gekleurd worden na het innemen van nitrofurantoïne. Patiënten die nitrofurantoïne nemen kunnen vals-positief testen op urineglucose (indien getest voor urine

reducerende stoffen).

Nitrofurantoïne dient gestaakt te worden bij tekenen van hemolyse bij personen met een vermoeden van glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie (tien procent van de personen met een zwarte huidskleur van negroïde afkomst en een klein percentage van de etnische groepen afkomstig uit het Middellandse Zeegebied en het Nabije Oosten lijden aan een G6PD-deficiëntie).

Gastro-intestinale reacties kunnen worden geminimaliseerd door het nemen van het medicijn met voedsel of melk, of door aanpassing van de dosering.

Furadantine MC capsules bevatten lactose:

Furadantine MC capsules bevatten lactose als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het effect van andere geneesmiddelen op nitrofurantoïne:

- Voedsel of middelen die de maaglediging vertragen verhogen de biologische beschikbaarheid van nitrofurantoïne, waarschijnlijk door beter oplossen in het maagsap.
- Carbonzuuranhydraseremmers en alkaliserende middelen kunnen de antibacteriële activiteit van nitrofurantoïne verminderen.
- Magnesiumtrisilicaat, gelijktijdig toegediend met nitrofurantoïne, vermindert de absorptie van nitrofurantoïne.
- Er bestaat mogelijk een antagonisme tussen chinolonen en nitrofurantoïne: gelijktijdige toepassing wordt niet aanbevolen.
- Probenecid en sulfinyprazone kunnen de renale klaring van nitrofurantoïne verminderen.

Het effect van nitrofurantoïne op andere geneesmiddelen/ laboratoriumtesten:

- Buiktyfusvaccin (oraal): antibacteriële middelen maken het orale buiktyfusvaccin onwerkzaam.
- Nitrofurantoïne kan bepaalde laboratoriumtesten beïnvloeden. Vals-positieve resultaten of onjuist hoge aflezing kan voorkomen met urinaire glucosetesten die op de reductie van kopersulfaat berusten, zoals Benedict's reagens en Clinitest (Ames). Er is echter geen interferentie met de Clinistix-test.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens bij zwangere vrouwen heeft geen teratogeniteit of foetale/ neonatale toxiciteit aangetoond. Dierstudies tonen geen reproductietoxiciteit aan bij klinisch relevante doseringen. Indien voorgeschreven door een arts kan Furadantine MC gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Echter, vanwege het mogelijke risico van hemolyse van onrijpe rode bloedcellen bij de baby, kan het beter niet toegediend worden vlak voor en tijdens de bevalling.

##### Borstvoeding

Nitrofurantoïne wordt uitgescheiden in moedermelk. De hoeveelheden in melk zijn zo klein dat het onwaarschijnlijk is dat deze hoeveelheden een hemolytische anemie kunnen veroorzaken bij een G6PD-deficiënte zuigeling. Furadantine MC kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

##### Vruchtbaarheid

Bij mannen werden bij suprathérapeutische doseringen een tijdelijke stilstand in de spermatogenese en verlaagde sperma-aantallengezien. Klinische doseringen zijn niet geassocieerd met mannelijke onvruchtbaarheid. In dierstudies werd geen verlaagde fertiliteit geconstateerd. Bij ratten werd bij hoge doseringen een tijdelijke stilstand in de spermatogenese geconstateerd.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Nitrofurantoïne kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken. In dat geval mag de patiënt niet rijden of machines bedienen totdat de symptomen verdwijnen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De lijst met bijwerkingen voor nitrofurantoïne worden hieronder weergegeven volgens de systeem/orgaanklassen.

De frequentie van bijwerkingen, die hieronder worden opgelijst, wordt gedefinieerd volgens volgende conventie: Zeer vaak ( $> 1/10$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Sialoadenitis
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Zelden	Agranulocytose, eosinofilie, leucopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, aplastische anemie en megaloblastaire anemie <sup>1</sup> .
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson- syndroom.
	Niet bekend	Maculo-papulaire rash, rash erythemateus, eczeem, urticaria, angio-oedeem. Lupusachtig syndroom (geassocieerd met longreacties), anafylactische reacties, DRESS syndroom, cutane vasulitis.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Anorexia

Psychische stoornissen <sup>2</sup>	Niet bekend	Depressie, euforie, verwardheid, psychotische reacties en hoofdpijn <sup>2</sup> .
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Idiopathische intracranieële hypertensie
	Niet bekend	Perifere motorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie. Neuritis optica. Nystagmus, duizeligheid. Somnolentie.
Hartaandoeningen	Zelden	Collaps en cyanose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Acute longreacties <sup>3</sup> , koorts, koude rillingen <sup>4</sup> , pijn op de borst, dyspnoe, hoest, longinfiltratie met consolidatie of pleurale effusie <sup>5</sup> en eosinofilie. Subacute longreacties, koorts en eosinofilie. Chronische longreacties, koorts, koude rillingen, hoest en dyspneu <sup>6</sup>
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zelden	Misselijkheid
	Niet bekend	Braken, buikpijn, diarree, pancreatitis.
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Cholestatische icterus en chronische hepatitis <sup>7</sup> .
	Niet bekend	Auto-immuunhepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Kortstondige alopecia
	Niet bekend	Cutane vasculitis
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Superinfecties door schimmels of resistente organismen (zoals Pseudomonas)
	Niet bekend	Interstitiële nefritis
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Zelden	Hemolytische anemie/G6PD-deficiëntie-anemie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Asthenie, artralgie

--	--	--

<sup>1</sup> De behandeling dient te worden gestaakt wanneer het bloedbeeld weer normaal wordt.

<sup>2</sup> De behandeling dient te worden gestaakt bij de eerste tekenen van neurologische en/of psychische betrokkenheid.

<sup>3</sup> Als een van de volgende respiratoire reacties optreden, dient het gebruik van dit geneesmiddel te worden gestaakt.

<sup>4</sup> Acute longreacties treden meestal op binnen de eerste week van de behandeling en zijn reversibel na het staken van de behandeling.

<sup>5</sup> Aangetoond door middel van X-ray diagnose.

<sup>6</sup> Chronische longreacties komen zelden voor bij patiënten die continue behandeling gedurende 6 maanden of langer krijgen, en komen vaker voor bij oudere patiënten.

<sup>7</sup> Dodelijke slachtoffers worden gemeld. Cholestatische icterus wordt over het algemeen geassocieerd met korte-termijn behandeling (meestal tot 2 weken). Chronische actieve hepatitis, die af en toe tot necrose leidt, wordt algemeen geassocieerd met een langdurige behandeling (meestal 6 maanden). De behandeling dient te worden gestaakt bij de eerste tekenen van hepatotoxiciteit. Zie rubriek 4.4.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

Symptomen:

Symptomen en tekenen van overdosering omvatten maagirritatie, misselijkheid en braken.

Behandeling:

Er is geen specifiek antidotum bekend, maar nitrofurantoïne kan gehemodialyseerd worden indien nodig.

Standaardbehandeling is het opwekken van braken of door een maagspoeling binnen één uur na inname. Monitoring van het bloedbeeld, leverfunctietesten en longfunctietesten wordt aanbevolen. Overvloedige inname van vloeistof dient verzekerd te worden om de urinaire uitscheiding van het geneesmiddel te bevorderen.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antimicrobiële middelen voor systemisch gebruik,

ATC-code: J01XE01

#### Werkingsmechanisme

Nitrofurantoïne behoort tot de nitrofuranen. Therapeutisch actieve concentraties worden alleen bereikt in de urine. Nitrofurantoïne is het meest actief in zure urine en indien de pH-waarde hoger is dan 8 gaat het grootste deel van de antibacteriële activiteit verloren. Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend. Er worden meerdere werkingsmechanismen beschreven. Nitrofurantoïne remt een aantal bacteriële enzymen. Ook remt het bacteriële ribosomale eiwitten en veroorzaakt zo een complete inhibitie van de bacteriële eiwitsynthese.

Mogelijk veroorzaakt nitrofurantoïne ook schade aan het DNA.

#### Resistentie

Tijdens en behandeling met nitrofurantoïne ontwikkelt zich zelden resistentie, mogelijk omdat nitrofurantoïne verschillende werkingsmechanismen kent. Resistentie kan wel voorkomen bij langdurige behandeling. Plasmide-gecodeerde resistentie wordt gerapporteerd bij *E.coli*. Verminderde gevoeligheid is waargenomen onder ESBL-producerende darmbacteriën. Resistentie kan te wijten zijn

aan het verlies van nitrofurane-reductases die de actieve tussenproducten genereren.

### Breekpunten

De volgende breekpunten zijn vastgesteld door EUCAST:

<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (alleen ongecompliceerde urineweginfecties)	$S \leq 64, R > 64$ mg/L
<i>Enterococcus faecalis</i> (alleen ongecompliceerde urineweginfecties)	$S \leq 64, R > 64$ mg/L
<i>Streptococcus agalactiae</i> (alleen ongecompliceerde urineweginfecties)	$S \leq 64, R > 64$ mg/L
<i>Escherichia coli</i> (alleen ongecompliceerde urineweginfecties)	$S \leq 64, R > 64$ mg/L.

De volgende tabel bevat een overzicht van relevante micro-organismen voor de indicatie.

Gewoonlijk gevoelige soorten:

*Staphylococcus aureus*  
*Staphylococcus epidermis*  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Enterococcus faecalis*  
*Escherichia coli*

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn:

*Citrobacter spp*  
*Enterobacter spp*  
*Klebsiella spp*

Inherent resistente organismen:

*Proteus spp*  
*Pseudomas spp*  
*Serratia spp*

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Elke Furadantine MC capsule bevat macrokristallijne nitrofurantoïne, die langzamer oplost en geabsorbeerd wordt dan de nitrofurantoïne microkristallen.

Nitrofurantoïne wordt snel geabsorbeerd in het bovenste gedeelte van de dunne darm. Inname met voedsel of melk bevordert de absorptie. Bij therapeutische doseringen zijn de plasmaconcentraties gering, met pieken meestal lager dan 1 µg/ml.

### Distributie

Nitrofurantoïne wordt voor 60 – 77% losjes gebonden aan plasma-albumine. Verdeling vindt plaats over intra- en extracellulaire weefselcomponenten. Geringe hoeveelheden nitrofurantoïne passeren de placenta.

### Metabolisme

Ongeveer 60% van een toegediende dosis nitrofurantoïne wordt voornamelijk via enzymatische weg gemetaboliseerd tot microbiologisch onwerkzame aminofuranen, die de urine bruin kunnen verkleuren.

### Eliminatie

De halfwaardetijd in bloed of plasma wordt geschat op ongeveer 60 minuten. Bij patiënten met een normale nierfunctie en gemiddelde dosering worden waarden van gemiddeld 50 tot 200 microgram/ml nitrofurantoïne in de urine bereikt.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Talk, maïszetmeel en lactose.

Furadantine MC 50 mg capsules bevat 175.6 mg lactose per capsule.

*Capsulewand:* gelatine, natriumlaurylsulfaat, titaniumdioxide (E171), chinolinegeel (E104) q.s.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Furadantine MC capsules zijn 5 jaar houdbaar in opake PVC/Al blisterverpakking. Zie datum vermeld op etiket en doosje na: "EXP" (maand/jaar) en op de doordrukstrip na "EXP:" (maand/jaar).

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Furadantine MC 50 mg capsules zijn geel/wit met het opschrift "Eaton 008" in zwarte inkt. Glazen flessen met 500 stuks. Dozen met 60 capsules: 6 opake PVC/Al blisterverpakking van 10 capsules.

Dozen met 20 capsules: 2 opake PVC/Al blisterverpakking van 10 capsules.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Zie dosering en wijze van toediening.

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Amdipharm Limited  
Temple Chambers - 3, Burlington Road, Dublin 4,  
Ierland

## **8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Furadantine MC 50 mg capsules

RVG 05748

U.R.

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 mei 1969

Datum van laatste verlenging: 28 mei 2014

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 8 maart 2021