

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nitrofurantoïne MC Mylan 50 mg, harde capsules
Nitrofurantoïne MC Mylan 100 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 50 mg capsule bevat 50 mg nitrofurantoïne (in macrokristallijne vorm).
Elke 100 mg capsule bevat 100 mg nitrofurantoïne (in macrokristallijne vorm).

Hulpstof met bekend effect:

Elke 50 mg capsule bevat 103,5 mg lactose (als lactosemonohydraat).
Elke 100 mg capsule bevat 207,0 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard (harde capsule)

Een harde gelatine capsule met een gele cap en witte onderkant, maat 3 (15,9 x 5,82 mm).
Een harde gelatine capsule met een gele cap en gele onderkant, maat 1 (19,4 x 6,91 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nitrofurantoïne MC Mylan 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, katheterisatie, cytoscopie en verblijfskatheter;
- 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).

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 ouder dan 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 dosis 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 (capsule) is mogelijk niet geschikt voor gebruik bij kinderen in deze leeftijdsgroep.

Kortdurende 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

Voor oraal gebruik.

Dit geneesmiddel moet altijd tijdens de maaltijd worden ingenomen, of met melk. Het innemen van Nitrofurantoïne MC Mylan tijdens de maaltijd verbetert de absorptie en is belangrijk voor een optimale effectiviteit.

4.3 Contra-indicaties

Nitrofurantoïne MC Mylan is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR lager dan 45 ml/min) of met een verhoogd serumcreatinine;
- bij patiënten met G6PD deficiëntie;
- bij patiënten met 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 erytrocyt-enzymssystemen;
- bij patiënten die voorheen een long- of leverreactie hebben gehad, anders dan een perifere neuropathie, na gebruik van nitrofurantoïne of andere nitrofuranen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Langdurig gebruik van Nitrofurantoïne MC Mylan wordt ontraden. Tijdens nitrofurantoïnebehandelingen kunnen zich long- en levercomplicaties voordoen die levensbedreigend kunnen zijn (zie rubriek 4.8). Wanneer dit optreedt 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

longaandoeningen van de patiënten die langdurige therapie krijgen wordt aanbevolen (vooral bij ouderen).

Hepatoxiciteit

Hepatische reacties, inclusief hepatitis, auto-immuunhepatitis, cholestatische geelzucht, chronische actieve hepatitis en hepatische necrose komen zelden voor. Er zijn sterfgevallen bekend. De eerste symptomen van chronische actieve hepatitis zijn mogelijk verraderlijk, 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. Voorzichtigheid is 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 (paresthesie, zwakte). Aandoeningen als nierinsufficiëntie, anemie, diabetes mellitus, alcoholisme, electrolytenstoornis, 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 MC Mylan 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 donkere huidskleur van Afro-Caribische afkomst en een klein percentage van de etnische groepen afkomstig uit het Middellandse Zeegebied, het Midden-Oosten of West-Azië lijden aan een G6PD-deficiëntie).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te 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.
- Probenecide en sulfinpyrazon 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 resultaten kunnen voorkomen met urinaire glucosetesten die op de reductie van kopersulfaat berusten, zoals Benedict's reagens en Clintest (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 nitrofurantoïne 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. Nitrofurantoïne kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bij mannen werden bij suprathérapeutische doseringen een tijdelijke stilstand in de spermatogenese en verlaagde sperma-aantallen gezien. 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 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

Gemelde bijwerkingen voor nitrofurantoïne worden hieronder volgens de orgaansystemen klasse weergegeven. De frequentie van de vermelde bijwerking(en) is gedefinieerd volgens de volgende conventie:

zeer vaak ($\geq 1/10$),
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, leukopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, aplastische anemie en megaloblastaire anemie ¹ .
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom.

	Niet bekend	Maculo-papulaire huiduitslag, huiduitslag erythemateus, eczeem, urticaria, angio-oedeem. Lupusachtig syndroom (geassocieerd met longreacties), anafylactische reacties, DRESS syndroom, cutane vasculitis.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Anorexia.
Psychische stoornissen ²	Niet bekend	Depressie, euforie, verwardheid, psychotische reacties en hoofdpijn ² .
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Idiopathische intracranieële hypertensie.
	Niet bekend	Perifere motorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie. Neuritis optica. Nystagmus, duizeligheid, somnolentie.
Hartaandoeningen	Zelden	Bloedsomloop collaps en cyanose.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Acute longreacties ³ , koorts, koude rillingen ⁴ , pijn op de borst, dyspneu, hoest, longinfiltratie met consolidatie of pleurale effusie ⁵ en eosinofilie. Subacute longreacties, koorts en eosinofilie. Chronische longreacties, koorts, koude rillingen, hoest en dyspneu ⁶ .
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zelden	Misselijkheid.
	Niet bekend	Braken, buikpijn, diarree, pancreatitis.
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Cholestatische icterus en chronische hepatitis ⁷
	Niet bekend	auto-immunhepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Kortstondige alopecia.
	Niet bekend	Cutane vasculitis.
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Superinfecties door schimmels of resistente organismen (zoals <i>Pseudomonas</i>).
	Niet bekend	Interstitiële nefritis
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Zelden	Hemolytische anemie/G6PD-deficiëntie-anemie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Asthenie, artralgie.

¹ De behandeling dient te worden gestaakt wanneer het bloedbeeld weer normaal wordt.

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

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

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

⁵ Aangevoeld door middel van X-ray diagnose.

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

⁷ Dodelijke slachtoffers zijn 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: 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 bij recente inname. 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 een 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 nitrofurandreductases die de actieve tussenproducten genereren.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor Nitrofurantoïne interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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
Pseudomonas spp
Serratia spp

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Elke 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.

Biotransformatie

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

Capsule inhoud

Maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Talk

Capsule wand

Titaniumdioxide (E171)
Gelatine

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminium blisterverpakkingen met 20 of 30 capsules en ondoorzichtige HDPE flessen met 500 capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

RVG 125674 (50 mg)
RVG 125676 (100 mg)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: juli 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 27 augustus 2024