

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nitrofurantoïne 50 mg Focus Care, harde capsules
Nitrofurantoïne 100 mg Focus Care, harde capsules

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nitrofurantoïne 50 mg Focus Care, harde capsules bevat 50 mg nitrofurantoïne als macrokristallen.
Nitrofurantoïne 100 mg Focus Care, harde capsules bevat 100 mg nitrofurantoïne als macrokristallen.

Hulpstoffen met een bekend effect:
Elke 50 mg capsule bevat 99,40 mg lactosemonohydraat.
Elke 100 mg capsule bevat 198,80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

50 mg capsules: zijn maat '2', witte ondoorzichtige harde capsules met lichtgeel tot geel korrelig poeder. Zowel de onderste als de bovenste helft van de capsule heeft in rode letters de opdruk "NF 50" en een rode band rondom de capsule.

100 mg capsules: zijn maat '2', witte ondoorzichtige harde capsules met lichtgeel tot geel korrelig poeder. Zowel de onderste als de bovenste helft van de capsule heeft in zwarte letters de opdruk "NF 100" en een zwarte band rondom de capsule.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nitrofurantoïne Focus Care 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, cystoscopie 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 vanaf 12 jaar: 50 mg 4x per dag. Algemeen gebruik: 5-7 dagen of ten minste 3 dagen nadat geen infectie meer aantoonbaar is in de urine.

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

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

Nitrofurantoïne kan het beste 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

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Overgevoeligheid voor andere nitrofuranen
- Verminderde nierfunctie (eGFR lager dan 45 ml/min)) of een verhoogd serumcreatinine - G6PD deficiëntie
- Acute porfyrie
- 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 erythrocytenzysystemen
- Patiënten die voorheen een long- of leverreactie danwel 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 longaandoeningen van de patiënten die langdurige therapie krijgen is aangewezen (vooral bij ouderen).

Hepatoxiciteit

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, verstoorde 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.

Nitrofurantoïne Focus Care bevat lactose

Elke capsule van Nitrofurantoïne 50 mg bevat 99,40 mg lactosemonohydraat. Elke capsule Nitrofurantoïne 100 mg bevat 198,80 mg lactosemonohydraat. 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.
- Probenecid en sulfapyrazon 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 kunnen 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 Nitrofurantoïne Focus Care 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 Focus Care 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 geklasseerd.

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zelden	Agranulocytose, eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie, hemolytische anemie/G6PDdeficiëntie-anemie, trombocytopenie, aplastische anemie en megaloblastaire anemie ¹ .
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom.
	Niet bekend	Maculo-papulaire rash, rash erythemateus, eczeem, urticaria, angio-oedeem. Lupusachtig syndroom (geassocieerd met longreacties), pancreatitis, anafylactische reacties, autoimmuun hepatitis, DRESS syndroom, cutane vasulitis.
Psychische stoornissen ²	Niet bekend	Depressie, euforie, verwardheid, psychotische reacties, hoofdpijn en slaperigheid ² .

Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Goedaardige intracraniale hypertensie
	Niet bekend	Perifere motorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie. Neuritis optica. Nystagmus, duizeligheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Collaps en cyanose
	Niet bekend	Acute longreacties ³ , koorts, koude rillingen ⁴ , pijn op de borst, dyspnoe, 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, anorexia
	Niet bekend	Braken, buikpijn, diarree, sialoadenitis.
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

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.

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

Acute longreacties treden meestal op binnen de eerste week van de behandeling en zijn reversibel na het staken van de behandeling. ⁵ Aangetoond 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 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 na 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.

Breekpunten

De volgende breekpunten zijn vastgesteld door EUCAST:

<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (alleen ongecompliceerde urineweginfecties)	S ≤ 64, R > 64 mg/L
<i>Enterococcus faecalis</i> (alleen ongecompliceerde urineweginfecties)	S ≤ 64, R > 64 mg/L
<i>Streptococcus agalactiae</i> (alleen ongecompliceerde urineweginfecties)	S ≤ 64, R > 64 mg/L
<i>Escherichia coli</i> (alleen ongecompliceerde urineweginfecties)	S ≤ 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
Pseudomonas spp
Serratia spp

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Elke Nitrofurantoïne Focus Care capsules 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 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

Maïszetmeel
Talk
Lactosemonohydraat
Titaniumdioxide (E171)
Gelatine
Water
Natriumlaurylethersulfaat

50 mg capsule rode inkt:

Shellac (E904)
Gedehydrateerde alcohol (E1510)
Isopropylalcohol
Butylalcohol
Propyleenglycol (E1520)
Sterke ammoniakoplossing (E527)
Rode ijzeroxide (E172)

100 mg capsule zwarte inkt:

Shellac (E904)
Gedehydrateerde alcohol (E1510)
Isopropylalcohol
Butylalcohol
Propyleenglycol (E1520)
Sterke ammoniakoplossing (E527)
Kaliumhydroxide (E525)
Gezuiverd water
Zwarte ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na openen potverpakking: gebruiken binnen 90 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/PVC-PVdC blister-verpakking met 10 of 20 capsules.

500 of 1000 capsules in een witte ondoorzichtige ronde cilindrische schroefcontainer van HDPE met een hals en een witte ondoorzichtige polypropyleen doorlopende schroefdraadsluiting met inductieafdichting.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam

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

RVG 127575
RVG 127576

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 april 2022

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST