

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foragen 100 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 100 mg nitrofurantoïne.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 74 mg lactose en 33 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke capsule is 19,4 mm lang en 6,9 mm breed en heeft een blauwe ondoorzichtige kap met de opdruk “NTRF” in witte inkt en een geel ondoorzichtig lichaam.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Foragen 100 mg harde capsules met gereguleerde afgifte is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder voor de behandeling van acute ongecompliceerde lagere urineweginfecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor nitrofurantoïne (zie rubriek 5.1).

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen voor het passend gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder dienen 2 capsules per dag in te nemen: 1 in de ochtend en 1 in de avond (1 capsule elke 12 uur).

Het algemene gebruik duurt 7 dagen of minstens 3 dagen nadat er geen infectie meer in de urine detecteerbaar is.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Foragen 100 mg harde capsules met gereguleerde afgifte is een vaste dosering en is niet geschikt voor jonge kinderen. Voor kleine kinderen dient het gebruik van andere in de handel verkrijgbare geneesmiddelen die nitrofurantoïne bevatten te worden overwogen.

Nitrofurantoïne is gecontra-indiceerd bij zuigelingen jonger dan 3 maanden (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Op voorwaarde dat er geen significant verminderde nierfunctie is, in welk geval nitrofurantoïne gecontra-indiceerd is, dient de dosering die voor een normale volwassene te zijn.

Zie de voorzorgsmaatregelen en risico's voor oudere patiënten die betrekking hebben op langdurige therapie (zie rubriek 4.8).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de nierfunctie vóór en tijdens behandeling met nitrofurantoïne worden gecontroleerd. Nitrofurantoïne is gecontra-indiceerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis en bij patiënten met een eGFR van minder dan 45 ml/minuut (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Verminderde leverfunctie

Nitrofurantoïne dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Met name bij oudere patiënten die langdurig met nitrofurantoïne worden behandeld is controle vereist (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Foragen kan het best tijdens of vlak na een maaltijd of met melk of yoghurt worden ingenomen. Dit is om te zorgen voor de grootst mogelijke biologische beschikbaarheid en een optimale gastro-intestinale tolerantie.

De capsule dient in zijn geheel te worden ingenomen en mag niet worden geopend of gekauwd, aangezien dit invloed kan hebben op de kenmerken ervan.

4.3 Contra-indicaties

Foragen 100 mg harde capsules met geregleerde afgifte is gecontra-indiceerd bij:

- patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR lager dan 45 ml/min) of verhoogd serumcreatininegehalte;
- patiënten met G6PD-deficiëntie;
- patiënten met acute porfyrie;
- zwangere vrouwen, week 38-42, tijdens de weeën en bevalling, vanwege het mogelijke risico van hemolyse van de onrijpe rode bloedcellen van de foetus (zie rubriek 4.6);
- zuigelingen jonger dan 3 maanden, vanwege de onrijpe erythrocyt-enzymssystemen, wat een risico van hemolyse inhoudt;
- patiënten die eerder een long- of leverreactie of een perifere neuropathie hebben gehad na het gebruik van nitrofurantoïne of andere nitrofuranen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Langdurig gebruik van nitrofurantoïne wordt niet aanbevolen. Tijdens behandelingen met nitrofurantoïne kunnen mogelijk levensbedreigende long- en levercomplicaties optreden (zie rubriek 4.8). Als dit gebeurt, dient de behandeling onmiddellijk te worden stopgezet en dienen de noodzakelijke maatregelen te worden genomen.

Acute, subacute en chronische longreacties werden waargenomen bij patiënten die met nitrofurantoïne werden behandeld. Als deze reacties optreden, moet er onmiddellijk met nitrofurantoïne worden gestopt.

Chronische longreacties (waaronder longfibrose en diffuse interstitiële pneumonitis) kunnen zich sluipend ontwikkelen, vaak bij oudere patiënten. Nauwlettende controle van de longaandoeningen van patiënten die langdurige therapie krijgen, is geïndiceerd (met name bij ouderen).

Bestaande aandoeningen kunnen de bijwerkingen op de longen en de lever maskeren. Voorzichtigheid is geboden wanneer nitrofurantoïne wordt gebruikt bij patiënten met longziekte, verminderde leverfunctie, neurologische stoornissen of allergische diathese.

Tijdens langdurige behandeling dient de patiënt te worden gecontroleerd op lever- of longsymptomen en andere tekenen van toxiciteit. Staak de behandeling met nitrofurantoïne als er zich onverklaarde pulmonale, hepatotxische, hematologische of neurologische symptomen voordoen.

Nitrofurantoïne is niet doeltreffend voor de behandeling van parenchymale infecties van een eenzijdig functionerende nier. Een infectie als gevolg van een chirurgische ingreep moet worden uitgesloten bij recidiverende of ernstige gevallen.

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

Urine kan geel of bruin gekleurd worden na het innemen van nitrofurantoïne. Patiënten die nitrofurantoïne innemen 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-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (10% van de personen met een zwarte huidskleur 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 dit geneesmiddel met voedsel of melk in te nemen, of door de dosering aan te passen.

Hepatotoxiciteit

Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van hepatitis (met name bij langdurig gebruik). Hepatische reacties, waaronder hepatitis, auto-immunhepatitis, cholestatische geelzucht, chronische actieve hepatitis en hepatische necrose komen zelden voor. Er zijn sterfgevallen gemeld. Het begin van chronische actieve hepatitis kan sluipend zijn en patiënten moeten daarom regelmatig worden gecontroleerd op veranderingen in biochemische testresultaten die op leverschade kunnen duiden. Als er sprake is van hepatitis moet het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moeten passende maatregelen worden getroffen.

Hulpstoffen

Foragen 100 mg harde capsules met gereguleerde afgifte bevat lactosemonohydraat en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, fructose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op nitrofurantoïne:

- Koolzuuranhydraseremmers en urine-alkaliserende middelen kunnen de antibacteriële activiteit van nitrofurantoïne verminderen.
- Magnesiumtrisilicaat dat gelijktijdig met nitrofurantoïne wordt toegediend, vermindert de absorptie van nitrofurantoïne.
- Er is mogelijk een antagonisme tussen chinolonen en nitrofurantoïne: gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.
- Probenecid en sulfapyrazon kunnen de uitscheiding van nitrofurantoïne via de nieren verminderen.

Het effect van voedsel op nitrofurantoïne

- Voedsel of middelen die de maaglediging vertragen, verhogen de biologische beschikbaarheid van nitrofurantoïne, waarschijnlijk door betere oplossing in het maagsap.

Effecten van nitrofurantoïne op andere geneesmiddelen/laboratoriumtesten:

- Buiktyfusvaccin (oraal): antibacteriële middelen (waartoe nitrofurantoïne behoort) maken het orale buiktyfusvaccin onwerkzaam.
- Nitrofurantoïne kan bepaalde laboratoriumtesten beïnvloeden. Vals-positieve resultaten of onjuist hoge aflezing kunnen zich voordoen met urineglucosetesten die berusten op de reductie van kopersulfaat, zoals benedictreagens 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 met nitrofurantoïne hebben geen reproductietoxiciteit aangetoond.

Indien voorgeschreven door een arts kan nitrofurantoïne na zorgvuldige beoordeling worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Echter, vanwege het mogelijke risico van hemolyse van onrijpe rode bloedcellen bij zuigelingen, dient het niet toegediend worden vlak voor en tijdens de bevalling.

Borstvoeding

Nitrofurantoïne wordt uitgescheiden in moedermelk en wordt gedetecteerd in sporenhoeveelheden die waarschijnlijk geen hemolytische anemie veroorzaken bij een G6PD-deficiënte zuigeling.

Voorzichtigheid is geboden wanneer nitrofurantoïne tijdens de borstvoeding wordt gebruikt.

Vruchtbaarheid

Bij mannen werden bij suprathérapeutische doses een tijdelijke stilstand in de spermatogenese en verlaagde spermatellingen gezien. Hoewel er bij ratten bij hoge doses een tijdelijke stilstand in de spermatogenese is waargenomen, werd in dierstudies geen verlaagde vruchtbaarheid geconstateerd.

Klinische doseringen zijn niet geassocieerd met onvruchtbaarheid bij mannen.

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

De lijst met bijwerkingen van nitrofurantoïne wordt hieronder weergegeven naar systeem/orgaanklasse. De frequentie van bijwerkingen 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).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld met nitrofurantoïne

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	sialoadenitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	agranulocytose, eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, aplastische anemie, megaloblastaire anemie ¹

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme (met inbegrip van Syndroom van Stevens-Johnson).
	Niet bekend	allergische huidreacties zoals maculopapuleuze, erythemateuze of eczemateuze erupties, urticaria, rash, angio-oedeem. Lupusachtig syndroom (geassocieerd met longreacties), anafylactische reacties, cutane vasculitis.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	anorexie
Psychische stoornissen ²	Niet bekend	depressie, euforie, verwardheid, psychotische reacties, hoofdpijn ² .
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	idiopathische intracraniale hypertensie
	Niet bekend	perifere neuropathie (met inbegrip van optische neuritis) met symptomen met zowel sensorische als motorische betrokkenheid, die ernstig of onomkeerbaar kunnen worden, neuritis optica, nystagmus, duizeligheid, somnolentie.
Hartaandoeningen	Zelden	collaps, cyanose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	acute longreacties ³ met inbegrip van koorts, koude rillingen ⁴ , pijn op de borst, dyspneu, hoesten, longinfiltratie met consolidatie of pleurale effusie ⁵ in de borst aangetoond met -röntgenstraling, eosinofilie; subacute longreacties met inbegrip van koorts, eosinofilie; chronische longreacties met inbegrip van koorts, verkoudheid, koude rillingen, hoesten, dyspneu ⁶ , DRESS-syndroom.
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden	misselijkheid
	Niet bekend	braken, buikpijn, diarree, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden	cholestatiche geelzucht, chronische actieve hepatitis ⁷ .
	Niet bekend	auto-immunhepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	alopecia (op korte termijn)
	Niet bekend	cutane vasculitis
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	superinfecties door schimmels of resistente organismen (zoals <i>Pseudomonas</i> ⁸)
	Niet bekend	interstitiële nefritis

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
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 stopgezet waarna het bloedbeeld over het algemeen weer normaal wordt.

² De behandeling dient te worden gestaakt bij het eerste teken 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 omkeerbaar na het staken van de behandeling.

⁵ Aangetoond door middel van röntgendiagnose.

⁶ Chronische longreacties komen zelden voor bij patiënten die continue behandeling gedurende 6 maanden of langer krijgen, en komen vaker voor bij oudere patiënten. Longreacties gaan soms gepaard met veranderingen in het ECG. De longfunctie kan permanente schade oplopen, zelfs na het staken van de behandeling.

⁷ Er zijn sterfgevallen gemeld. Cholestatische geelzucht wordt over het algemeen geassocieerd met kortetermijnbehandeling (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 het eerste teken van hepatotoxiciteit. Zie rubriek 4.4.

⁸ Deze zijn beperkt tot het urogenitale stelsel, aangezien de onderdrukking van de normale bacteriële flora niet elders in het lichaam optreedt.

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, maar nitrofurantoïne kan gehemodialyseerd worden indien nodig. Standaardbehandeling bestaat uit het opwekken van braken of maagspoeling ingeval van recente inname (binnen één uur). Monitoring van volledig bloedbeeld, leverfunctie en longfunctietesten worden aanbevolen. Overvloedige inname van vloeistof dient te worden gehandhaafd om de uitscheiding van nitrofurantoïne via de urine te bevorderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-infectiemiddelen voor systemisch gebruik, ATC-code: J01XE01

Werkingsmechanisme

Nitrofurantoïne behoort tot de groep van nitrofuranen. Therapeutisch werkzame concentraties worden alleen bereikt in de urine. De antibacteriële activiteit van nitrofurantoïne is het hoogst in zure urine en indien de pH-waarde hoger dan 8 is, kan het effect verminderd zijn. Het exacte 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

volledige remming van de bacteriële eiwitsynthese. Mogelijk veroorzaakt nitrofurantoïne ook schade aan het DNA.

Resistentie

Tijdens de behandeling met nitrofurantoïne ontwikkelt zich zelden resistentie, mogelijk omdat nitrofurantoïne verschillende werkingsmechanismen heeft. Resistentie kan wel voorkomen bij langdurige behandeling. Plasmide-gecodeerde resistentie is gemeld bij *E. coli*. Verminderde gevoeligheid is waargenomen bij ESBL-producerende darmbacteriën. Resistentie kan te wijten zijn aan het verlies van nitrofurandreductasen die de actieve tussenproducten genereren.

Tabel 2: Interpretatiecriteria van gevoeligheid voor nitrofurantoïne

	MIC-breekpunt (mg/l)
<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 lijsten geven 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

Klinische farmacologie

Elke Foragen-capsule bevat 2 vormen van nitrofurantoïne. 25% van de dosis is macrokristallijne nitrofurantoïne, die langzamer oplost en geabsorbeerd wordt dan de nitrofurantoïne-microkristallen. De overige 75% van de dosis is microkristallijne nitrofurantoïne in een poedermengsel dat bij blootstellen aan maag- en darmsappen een gelmatrix vormt die een gereguleerde afgifte van het werkzame bestanddeel in de tijd geeft.

Absorptie

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

Distributie

Nitrofurantoïne wordt voor 60-77% gebonden aan plasma-albumine. Distributie vindt plaats over intra- en extracellulaire weefselcomponenten. Kleine hoeveelheden nitrofurantoïne kunnen de placenta passeren.

Biotransformatie

Ongeveer 60% van de 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. Ongeveer 20-25% van de 2 dagelijkse doses nitrofurantoïne wordt onveranderd in de urine teruggevonden. Gemiddeld worden piekconcentraties van ruim 100 mcg/ml in de urine bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Talk (E 553b)

Maiszetmeel

Carbomeren

Povidon (E 1201)

Lactosemonohydraat

Sucrose

Magnesiumstearaat (E 470b)

Omhulsel van de capsule:

IJzeroxide geel (E 172)

IJzeroxide zwart (E 172)

Titaandioxide (E 171)

Gelatine

Indigokarmijn (E 132)

Drukinkt

Schellak (E 904)

Propyleenglycol (E 1520)

Sterke ammoniakoplossing (E 527)

Water, gezuiverd

Kaliumhydroxide (E 525)

Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Doos met standaard PVC-PCTFE/Alu-blisterverpakkingen met elk 2, 6, 14 of 20 capsules.

Verpakkingsgrootten van 2 capsules (1 blisterverpakking x 2 capsules), 6 capsules (3 blisterverpakkingen x 2 capsules), 14 capsules (1 blisterverpakking x 14 capsules) of 20 capsules (2 blisterverpakkingen x 10 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

CNX Therapeutics Ireland Ltd.
5th Floor Rear
Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4
Dublin
Ierland

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

RVG 130007

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 januari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST