

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nitrofurantoïne Prolepha 50 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 50 mg nitrofurantoïne macrokristallen.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 99,40 mg lactosemonohydraat, overeenkomend met 94,43 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Harde gelatinecapsule maat '2' met witte, ondoorzichtige capsule gemarkeerd met 'NF 50' met rode kleur en 360 graden rode kleurband op capsule en bevat lichtgeel tot geel korrelig poeder.

De capsule is ongeveer 17,8 mm lang en heeft een diameter van ongeveer 6,4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nitrofurantoïne is geïndiceerd voor gebruik bij urinewegaandoeningen veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor nitrofurantoïne.

- Voor acute ongecompliceerde lagere urineweginfecties.
- Voor kortdurende profylaxe bij chirurgische ingrepen, transurethrale ingrepen, 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 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 urineweginfecties:

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar: één capsule van 50 mg viermaal daags.

Algemeen gebruik: 5-7 dagen of tenminste 3 dagen nadat er 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 aantoonbaar is in de urine. Deze farmaceutische vorm is mogelijk niet geschikt voor gebruik bij kinderen in deze leeftijdsgroep.

Profylaxe op korte termijn (volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar): 50 mg viermaal daags op de dag van de ingreep en gedurende drie dagen daarna.

Langdurige behandeling van urineweginfecties (UWI's) (volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar): 50-100 mg één keer per dag, gewoonlijk 's avonds vóór 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

Nitrofurantoïne Prolepha 50 mg, harde capsules 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 45 ml/min)
- Bij G6PD-deficiëntie (zie ook rubriek 4.6)
- 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 erytrocyt-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 longaandoeningen 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-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 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, 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 inname van nitrofurantoïne. Patiënten die nitrofurantoïne gebruiken, 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 geneesmiddel met voedsel of melk in te nemen, of door de dosering aan te passen.

Nitrofurantoïne Prolepha 50 mg, harde capsules bevat lactose:

Dit geneesmiddel bevat lactose als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Voedingsmiddelen of middelen die de maaglediging vertragen verhogen de biologische beschikbaarheid van nitrofurantoïne, waarschijnlijk door een betere oplossing in het maagsap.
- Magnesiumtrisilicaat, gelijktijdig toegediend met nitrofurantoïne, vermindert de absorptie van nitrofurantoïne.
- Probenecid en sulfinpyrazone kunnen de renale klaring van nitrofurantoïne verminderen..
- Carbonzuuranhydraseremmers en alkaliserende middelen kunnen de antibacteriële activiteit van nitrofurantoïne verminderen.
- Er bestaat mogelijk een antagonisme tussen chinolonen en nitrofurantoïne; gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.
- Het effect van nitrofurantoïne op andere geneesmiddelen/ laboratoriumtesten:
 - Buiktyfusvaccin (oraal): Antibacteriële middelen maken het orale buiktyfusvaccin onwerkzaam.
 - Nitrofurantoïne kan bepaalde laboratoriumtests 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 Nitrofurantoïne Prolepha 50 mg, harde capsules 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 de 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 Prolepha 50 mg, harde capsules kan worden gebruikt 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 en de patiënt mag op deze manier niet autorijden of machines bedienen totdat de symptomen verdwijnen.

4.8 Bijwerkingen

Een getabelleerde lijst van ongewenste effecten wordt hieronder beschreven volgens de systeem/orgaanklassen:

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens orgaansystemen en de volgende frequenties:

Zeer vaak (>1/10),

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

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

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Sialoadenitis
Bloed- en lymfestelstelaandoeningen	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 rash, rash 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	Collaps en cyanose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	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
	Niet bekend	Pancreatitis, braken, buikpijn, diarree.
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Cholestatische icterus en chronische hepatitis ⁷ .
	Niet bekend	Auto-immuunhepatitis
	Zeer vaak	Kortstondige alopecia

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Huid- en onderhuidaandoeningen	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, koorts, 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 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 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.

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. De 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: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, nitrofuranderivaten, 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 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 Nitrofurantoïne Prolepha 50 mg, harde 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

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Talk

Capsuleomhulsel:

Titaandioxide (E171)
Gelatine
Natriumlaurylsulfaat

Drukinkt:

Schellak
Gedehydrateerde alcohol
Isopropylalcohol
Butylalcohol
Propyleenglycol
Sterke ammoniakoplossing
Rood ijzeroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke Alu/PVC-PVdC blisterverpakking bevat 20 en 30 capsules (elke blister bevat 10 capsules).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Prolepha Research B.V.,
Molenzicht 7,
4881 BW Zundert
Nederland

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

RVG 131762

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 april 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<[nationaal te implementeren]>