

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nitrofurantoïne Glenmark 100 mg, harde capsules met geregleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule met geregleerde afgifte bevat 25 mg nitrofurantoïne in de vorm van macrokristallen, en 80,7 mg in de vorm van monohydraat, overeenkomend met 75 mg watervrije nitrofurantoïne.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 194,60 mg lactose en 31,00 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met geregleerde afgifte.

Maat 1 harde gelatine capsules, met gele dop en gele behuizing, ongeveer 19 mm lang en 7 mm breed, met het opschrift "100", gevuld met een geel samengeperst poeder en een geel tot gebroken geel gespikkeld poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nitrofurantoïne Glenmark is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar voor de behandeling van acute ongecompliceerde lage urineweginfecties, veroorzaakt door voor nitrofurantoïne gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1).

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

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

Volwassenen en kinderen boven 12 jaar dienen 2 capsules per dag in te nemen: 1 capsule 's morgens en 1 capsule 's avonds (1 capsule om de 12 uur).

Het algemene gebruik is 7 dagen of tenminste 3 dagen nadat er geen infectie meer aantoonbaar is in de urine.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Nitrofurantoïne Glenmark is een vaste doseringsvorm 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).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

Nitrofurantoïne Glenmark is gecontraïndiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR lager dan 30 ml/min) of verhoogd serum creatinine;
- patiënten met G6PD-deficiëntie;
- patiënten met acute porfyrie;
- zwangere vrouwen, week 38-42, vlak voor en tijdens de bevalling, vanwege het mogelijke risico van hemolyse van onrijpe rode bloedcellen van de foetus (zie rubriek 4.6).
- zuigelingen jonger dan drie maanden, vanwege de onrijpe erytrocyt-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 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 longreacties werden waargenomen bij patiënten die met nitrofurantoïne werden behandeld. Als deze reacties optreden, moet er onmiddellijk met nitrofurantoïne worden gestopt.

Chronische longreacties (inclusief 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 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. Voorzichtigheid is geboden wanneer nitrofurantoïne wordt gebruikt bij patiënten met longziekten, gestoorde 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 ten gevolge 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-fosfaat dehydrogenase deficiëntie (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.

Hulpstoffen

Nitrofurantoïne Glenmark bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Nitrofurantoïne Glenmark bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, 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:

- Voedsel of middelen die de maaglediging vertragen, verhogen de biologische beschikbaarheid van nitrofurantoïne, waarschijnlijk door betere oplossing in het maagsap.
- 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 sulfinpyrazon kunnen de uitscheiding van nitrofurantoïne via de nieren verminderen.

Effecten 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 zich voordoen met urinaireglucosetesten die op de reductie van kopersulfaat berusten, 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 in sporenhoeveelheden uitgescheiden in moedermelk. Nitrofurantoïne kan over het algemeen worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Bij zuigelingen met G6PD-deficiëntie wordt echter monitoring aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Bij mannen werden bij supratherapeutische 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).

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
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 intracraniele hypertensie

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
	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	cholestatische 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 Pseudomonas ⁸)
	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 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.

Grenswaarden voor gevoeligheidsbepalingen

De interpretatiecriteria voor de MIC (minimale remmingsconcentratie) ten behoeve van gevoeligheidsbepalingen zijn voor nitrofurantoïne vastgesteld door het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) en zijn hier te vinden:

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

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 capsule van Nitrofurantoïne Glenmark 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

Niet-klinische studies met nitrofurantoïne toonden orgaanspecifieke toxiciteit, waaronder effecten op de lever en de longen, evenals cardiotoxiciteit, voornamelijk bij blootstellingen die significant hoger waren dan die bereikt met therapeutische doses.

Nitrofurantoïne vertoonde genotoxisch potentieel in bepaalde *in vitro* en *in vivo* testen. Carcinogeniteitsstudies bij knaagdieren toonden een verhoogde incidentie van tumoren in de lever, melkklieren en eierstokken. Deze bevindingen zijn van beperkte relevantie voor de mens, aangezien er geen verhoogd kankerrisico is waargenomen gedurende meer dan 50 jaar klinisch gebruik.

Bevindingen met betrekking tot reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit wijzen erop dat nitrofurantoïne dosisafhankelijke effecten heeft op de spermatogenese, de foetale ontwikkeling en de

werpgrootte bij hoge blootstellingen. Er werden echter geen nadelige effecten waargenomen bij klinisch relevante doses tijdens routinematige veiligheidsbeoordelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Talk (E 553b)
Carbomeer 974P
Povidon K30 (E 1201)
Povidon K90 (E 1201)
Sucrose
Magnesiumstearaat (E 470b)

Omhuysel van de capsule:

Gelatine (E 441)
Titaandioxide (E 171)
IJzeroxide geel (E 172)
Chinolinegeel (E 104),
Drukinkt [Schellak (E 904), Propyleenglycol (E 1520), Sterke ammoniakoplossing (E 527), Kaliumhydroxide (E 525), Titaandioxide (E 171) IJzeroxide zwart (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 14 capsules.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestrasse 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

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

RVG 133917

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juni 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST