

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Furabid, capsules met gereguleerde afgifte 100 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per capsule: 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

Furabid 100 mg zijn capsules met gereguleerde afgifte die tweemaal doseren per dag mogelijk maakt. Elke Furabid capsule bevat 2 vormen nitrofurantoïne. Van de dosis is 25% macrokristallijne nitrofurantoïne, die wat minder snel oplost en geabsorbeerd wordt dan de microkristallijne vorm. De overige 75% is nitrofurantoïne monohydraat, fijnverdeeld en ingebed in een poedermengsel, dat bij blootstellen aan maag- en darmsappen een gel vormt waaruit het actieve bestanddeel geleidelijk vrijkomt (gereguleerde afgifte).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute ongecompliceerde lage urineweginfecties, veroorzaakt door voor nitrofurantoïne gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1).

Furabid is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar.

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 twaalf jaar

2 Furabid capsules per dag innemen: 1's morgens en 1's avonds (1 capsule om de 12 uur). Algemeen gebruik: 7 dagen of tenminste 3 dagen nadat geen infectie meer aantoonbaar is in de urine.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Deze vaste doseringsvorm is niet geschikt voor jonge kinderen. Voor kleine kinderen kan het gebruik van Furadantine MC 50 mg-capsules worden overwogen. Nitrofurantoïne is gecontra-indiceerd bij pasgeborenen.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Furabid is gecontraïndiceerd:

- Bij patiënten met gekende 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 30 ml/min) of verhoogd serum creatinine;
- Bij G6PD-deficiëntie;
- Bij acute porfyrie;
- Bij zuigelingen jonger dan drie maanden vanwege de theoretische mogelijkheid van hemolytische anemie bij de foetus of de pasgeborene (minder dan 3 maanden oud) te wijten aan onrijpe erythrocyt enzymsystemen;
- 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 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-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, gestoorde hepatische functie, neurologische aandoeningen en allergische diathese.

Bij langdurige behandeling dient de patiënt gecontroleerd te worden op lever- of pulmonale symptomen en andere tekenen van toxiciteit. Stop de behandeling met nitrofurantoïne wanneer er niet te verklaren pulmonale, hepatotoxische, hematologische en neurologische syndromen optreden.

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 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.

Furabid capsules bevatten lactose als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

Furabid capsules bevatten sucrose als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie, moeten dit geneesmiddel niet 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 sulfapyrazone 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 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 Furabid 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. Furabid kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bij mannen werden bij supratherapeutische 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

De lijst met bijwerkingen voor nitrofurantoïne worden hieronder weergegeven volgens de systeem/orgaanklassen. De frequentie van bijwerkingen, die hieronder worden opgelijst, wordt gedefinieerd volgens 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, leucopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, aplastische anemie en megaloblastaire anemie ¹ .
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme (met in begrip van Stevens-Johnson-

		syndroom).
	Niet bekend	Allergische huidreacties zoals maculopapuleus, erythemateuze of eczemateuze erupties, urticaria, uitslag, angio-oedeem. Lupusachtig syndroom (geassocieerd met longreacties), anafylactische reacties, cutane vasculitis.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Anorexia
Psychische stoornissen ²	Niet bekend	Depressie, euforie, verwardheid, psychotische reacties, hoofdpijn ² .
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Idiopathische intracranieële hypertensie
	Niet bekend	Perifere neuropathie (met inbegrip van optische neuritis) met symptomen met zowel sensorische als motorische betrokkenheid, die ernstig of onomkeerbare kunnen worden. Oogzenuwontsteking. Nystagmus. Duizeligheid. Somnolentie.
Hartaandoeningen	Zelden	Collaps en cyanose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Acute longreacties ³ omvatten koorts, koude rillingen ⁴ , pijn op de borst, dyspneu, hoest, longinfiltratie met consolidatie of pleurale effusie ⁵ op de borst aangetoond door x-straling, en eosinofilie. Subacute longreacties omvatten koorts en eosinofilie Chronische longreacties omvatten koorts, koude

		rillingen, hoest en dyspneu ⁶ , DRESS-syndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden	Misselijkheid
	Niet bekend	Braken, buikpijn en diarree, pancreatitis.
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Cholestatische icterus en chronisch 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 gestaakt waarna het bloedbeeld over het algemeen 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. Longreacties gaan soms gepaard met veranderingen in het ECG. De longfunctie kan permanente schade oplopen, zelfs na het staken van de behandeling.

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.

⁸ Deze blijven beperkt tot het urogenitale kanaal, aangezien de onderdrukking van de normale bacteriële flora 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

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, leverfunctie 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 preciese 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.

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)	$S \leq 64, R > 64$ mg/L
<i>Streptococcus agalactiae</i> (alleen ongecompliceerde urineweginfecties)	$S \leq 64, R > 64$ mg/L
<i>Escherichia coli</i> (alleen ongecompliceerde urineweginfecties)	$S \leq 64, R > 64$ 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
Pseudomas spp
Serratia spp

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Klinische Farmacologie

Elke Furabid-capsule bevat twee 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 gel vormt die een gereguleerde afgifte van het werkzame bestanddeel geeft.

Absorptie

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% 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 een tweemaal daagse dosering wordt 20-25% van de nitrofurantoïne onveranderd in de urine teruggevonden. Gemiddeld worden in de urine piekconcentraties van ruim 100 µg/ml bereikt.”.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Talk, maïszetmeel, carbomeer, povidone, lactose, sucrose, magnesiumstearaat; *Capsulewand*: gelatine, natriumlaurylsulfaat, titaandioxide, chinolinegeel (=E104) indigokarmijn (=E132) q.s.

De drukinkt bevat schellak, propyleenglycol (E1520), titaandioxide (E171) en zwart ijzeroxide (E172).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Furabid is 2 jaar houdbaar, zie datum op doosje na “EXP:” (maand/jaar) en op de doordrukstrip na “EXP.:” (maand/jaar).

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Furabid bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Bewaren beneden 25 °C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Een doosje Furabid bevat 14 capsules in (PVC/PE/Alore/AL) aluminium doordrukstrips (2 strips van 7 capsules). Furabid –capsules zijn blauw/geel, met het opschrift “GS 100” in grijze inkt.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Amdipharm Limited

Temple Chambers - 3, Burlington Road, Dublin 4 ,

Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 15290

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 1994

Datum van laatste verlenging: 25 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.3, 4.4 en 4.8: 19 november 2020