

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Furadantine MC 50 mg capsules
Furadantine MC 100 mg capsules

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per capsule: 50 of 100 mg nitrofurantoïne macrokristallen.

Hulpstof lactose:

- Furadantine MC 50 mg capsules bevat 175.6 mg lactose per capsule.
- Furadantine MC 100 mg capsules bevat 207.04 mg lactose per capsule.

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Capsules. Er bestaan twee sterktes met respectievelijk 50 en 100 mg actief bestanddeel.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Furadantine MC is geïndiceerd bij aandoeningen van de urinewegen die worden veroorzaakt door voor nitrofurantoïne gevoelige micro-organismen, deze zijn vermeld in de MRC-tabel onder het hoofdje 'Microbiologie':

- bij acute ongecompliceerde lage urineweginfecties;
- voor kortdurende profylaxe bij chirurgische ingrepen, transurethrale interventies, catheterisatie, cytoscopie en verblijfs catheter;
- 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).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Furadantine MC dient te worden ingenomen met voedsel, melk of yoghurt om de biologische beschikbaarheid en de gastro-intestinale tolerantie te optimaliseren.

Acute infecties

Volwassenen: een capsule van 50 of 100 mg **4** x per dag.

Kinderen ≥ 12 jaar: 3-6 mg/kg lichaamsgewicht, verdeeld over **4** giften per dag.

Behandelingsduur: 7-10 dagen of tenminste 3 dagen na sterilisatie van de urine.

Kortdurende profylaxe

Volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar: 50 mg **4** x per dag op de dag van de ingreep en gedurende 3 dagen daarna.

Langdurige behandeling

Volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar: een capsule van 50 of 100 mg per dag vlak voor het slapengaan.

4.3 Contra-indicaties

Furadantine MC is gecontraïndiceerd

- bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 60 ml/min) of met een relevant verhoogd serumcreatinine;
- bij zwangere patiënten vlak voor en tijdens de bevalling;
- bij prematuren en zuigelingen onder de leeftijd van 1 maand vanwege nog onrijpe erythrocyt-enzymssystemen;
- bij patiënten met in het verleden geconstateerde overgevoeligheid voor nitrofurantoïne en andere nitrofuranen;
- 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

Artsen wordt op het hart gedrukt patiënten die langdurig worden behandeld nauwgezet te begeleiden, vooral de oudere patiënt. Tijdens nitrofurantoïnebehandelingen kunnen zich long- en levercomplicaties voordoen (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Bij optreden dient de behandeling direct gestaakt en moeten de nodige maatregelen genomen worden omdat deze complicaties levensbedreigend kunnen zijn.

Chronische long- en leverreacties kunnen zich sluipend ontwikkelen. Derhalve dient bij elke langdurige behandeling de patiënt zorgvuldig gevolgd te worden op wijzigingen in de lever- en longfunctie. De behandeling moet worden gestaakt zodra zich enig teken van verslechtering voordoet.

Daar reeds bestaande lichaamscondities long- en leverreacties kunnen maskeren, is voorzichtigheid geboden wanneer nitrofurantoïne wordt toegepast bij patiënten met longziekten, gestoorde leverfunctie, neurologische aandoeningen en allergische diathesis. Perifere neuropathie, die ernstig of irreversibel kan worden, is voorgekomen (ontstaat meestal binnen 2 maanden) en kan levensbedreigend zijn. Daarom dient de behandeling gestaakt zodra de eerste tekenen van neurologische aantasting zich voordoen (paresthesieën, zwakte). Snel herkennen en onmiddellijk onderbreken van de behandeling zijn van belang voor herstel. Aandoeningen als nierinsufficiëntie, anemie, diabetes mellitus, alcoholisme, elektrolytenstoornis, vitamine B-deficiëntie (vooral folaatdeficiëntie) en uitputtende ziekten verhogen de kans op het ontstaan van perifere neuropathie.

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. Bij dergelijke patiënten kan nitrofurantoïne hemolyse veroorzaken. Bij het blanke ras komt deze afwijking haast niet voor. Elk teken dat op hemolyse wijst, is een aanwijzing om het middel te stoppen. De hemolyse verdwijnt bij staken van het geneesmiddel.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Magnesiumtrisilicaat, gelijktijdig met nitrofurantoïne toegediend, vermindert de absorptie van nitrofurantoïne. Geneesmiddelen tegen jicht, zoals probenecide en sulfinpyrazon, kunnen de nierklaring van nitrofurantoïne remmen. Er bestaat mogelijk antagonisme tussen nitrofurantoïne en de chinolonen: gelijktijdige toepassing wordt niet aanbevolen. De aanwezigheid van voedsel of producten die de maaglediging vertragen, verhoogt de biologische beschikbaarheid van nitrofurantoïne, waarschijnlijk door beter oplossen in het maagsap. Het is mogelijk dat de antibacteriële activiteit van nitrofurantoïne afneemt in de aanwezigheid van carbonzuuranhydrase-remmers en alkaliserende middelen. Nitrofurantone kan met bepaalde laboratoriumtesten interfereren. Fout positieve resultaten of onjuist hoge aflezing kan voorkomen worden 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

Dit geneesmiddel kan voor zover bekend zonder bezwaar, overeenkomstig het voorschrift, worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Vlak voor of tijdens de bevalling moet het niet meer gegeven worden. In de neonatale periode bestaat er risico van hemolyse. Bij een pasgeborene met G6PD-deficientie zou dit risico groter zijn, indien nitrofurantoïnebehandeling wordt voortgezet na het optreden van de eerste weeën.

Sporen nitrofurantoïne worden in de moedermelk uitgescheiden. Er bestaat een te verwaarlozen risico voor de zuigeling, hoewel sensibilisatie niet uitgesloten kan worden. Oplettenheid is echter geboden wanneer vermoed wordt of bekend is dat de zuigeling een G6PD-deficiëntie heeft: dan bestaat de theoretische mogelijkheid van optreden van een hemolytische anemie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Bij besturen van voertuigen en bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van optreden van duizeligheid.

4.8 Bijwerkingen

Maagdarmstelselaandoeningen

Misselijkheid en verminderde eetlust. Met Furadantine MC komen braken, buikpijn en diarree infrequent voor. Deze bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door inname van het geneesmiddel met voedsel, melk of yoghurt.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Huiduitslag van allergische aard, zoals maculopapuleuze-, erythmateuze- of eczemateuze erupties, urticaria, uitslag, jeuk en zelden exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme (met inbegrip van Stevens-Johnson syndroom). Zelden werd alopecia van voorbijgaande aard gerapporteerd.

Immuunsysteemaandoeningen

Koorts, arthralgie en angioneurotisch oedeem zijn gerapporteerd, evenals - zelden - anafylaxie en sialadenitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Longreacties kunnen voorkomen. Ze kunnen acuut, subacuut of chronisch zijn. Acute longreacties manifesteren zich gewoonlijk als koorts, koude rillingen, hoest, pijn in de borst, dyspnoe, longinfiltratie met consolidatie of pleurale uitbreiding op het radiografische beeld, en eosinofilie. Acute reacties - soms na voorafgaande sensibilisatie - doen zich gewoonlijk voor in de eerste behandelingsweek en zijn reversibel na staken van de therapie. Het herstel is meestal snel. Bij subacute longreacties komen koorts en eosinofilie minder vaak voor dan bij de acute vorm. Na staken van de behandeling kan herstel verscheidene maanden in beslag nemen. Indien de complicatie niet herkend wordt als zijnde geneesmiddelgebonden en de therapie niet wordt gestopt, kunnen de symptomen verergeren. Chronische longreacties zijn zelden opgetreden, meestijds bij patiënten die gedurende zes maanden tot verscheidene jaren ononderbroken werden behandeld, en vooral bij de ouderen. Ze kunnen zich uiten als malaise, dyspnoe bij inspanning, hoest en gewijzigde longfunctie; ze kunnen langzaam en sluipend ontstaan. Radiologische en histologische bevindingen van diffuse interstitiële pneumonitis en/of fibrose zijn eveneens mogelijke uitingen van de chronische longreactie. Koorts is zelden uitgesproken. De ernst van de chronische longreacties en hun herstel lijken samen te hangen met de duur van de behandeling nadat de eerste klinische tekenen verschenen. De verminderde longfunctie kan blijven bestaan, zelfs na stoppen van de behandeling. Het risico wordt groter naarmate de chronische longreactie later wordt herkend (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Soms gingen longreacties gepaard met veranderingen in ECG; shock en cyanose zijn zelden

gerapporteerd.

Lever- en galaandoeningen

Deze kunnen zich uiten in de vorm van cholestatische icterus en chronisch actieve hepatitis. Ze komen weinig voor: cholestatische icterus in het algemeen bij kortdurende behandelingen (meestal tot 2 weken) en chronisch actieve hepatitis in het algemeen bij langdurige behandelingen (meestal langer dan 6 maanden). Leverreacties kunnen zich sluipend ontwikkelen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie en hemolytische-/ G6PD-deficientie-anemie komen soms voor. Thrombocytopenie, megaloblastaire anemie en agranulocytose zijn zelden gerapporteerd. In het algemeen normaliseerde het bloedbeeld zich na staken van de behandeling.

Zenuwstelselaandoeningen

Hoofdpijn, nystagmus, duizeligheid (meest van voorbijgaande aard), slaperigheid en asthenie zijn gerapporteerd. Perifere neuropathie met sensoriele, zowel als motorische betrokkenheid is weinig frequent gerapporteerd (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Zelden gemelde bijwerkingen

Lupusachtig syndroom, al of niet met een normale LE-test, pancreatitis, aplastische anemie, depressie, verwardheid, euforie, psychotische reacties, benigne craniale hypertensie en optische neuritis.

4.9 Overdosering

Behalve braken zijn geen specifieke symptomen waargenomen bij de incidentele inname van overdoseringen. Wanneer overgeven na een excessieve inname achterwege blijft kan braken worden opgewekt of de maag gespoeld. Een specifiek antidotum is niet bekend, maar ruime inname van vloeistof dient verzekerd te worden om de urinaire uitscheiding van het middel te bevorderen. Nitrofurantoïne is dialyseerbaar.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimicrobiële middelen voor systemisch gebruik, ATC-code: J01XE01

Nitrofurantoïne is een breedspectrum antibacterieel middel, dat werkzaam is tegen het merendeel van de urinewegpathogenen. Wanneer het micro-organisme gevoelig is voor nitrofurantoïne ontstaan bij de normale viermaal daagse doseringen overal in de lagere urinewegen bactericide concentraties.

Microbiologie

Werkingsmechanisme van nitrofurantoïne

Het werkingsmechanisme berust op een reductie tot reactieve tussenproducten. Deze remmen enzymen die een rol spelen in het energiemetabolisme van de bacterie, zoals in de Krebscyclus. Hierdoor onderbreken ze de energieaanvoer die nodig is voor normale groei en instandhouding van de bacterie. Ook binden deze tussenproducten zich op diverse plaatsen aan eiwitten van de ribosomen, wat leidt tot een verstoring van de bacteriële eiwitsynthese. Overdraagbare resistentie is een zeldzaam fenomeen. Kruisresistentie met antibiotica of sulfonamiden is niet waargenomen.

Antibacterieel spectrum

Het antibacterieel spectrum van nitrofurantoïne omvat het merendeel van de urinewegpathogenen die urineweginfecties veroorzaken (zie tabel).

Gedeelte van het nitrofurantoïnespectrum, relevant voor urineweginfecties

GRAM-	MRC µg/ml	GRAM +	MRC µg/ml
<i>Escherischia coli</i>	4-64	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4-64
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4-256	<i>Staphylococcus aureus</i>	4-16
<i>Klebsiella spp</i>	16-128	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4-32
<i>Citrobacter spp</i>	16-64	<i>Enterococcus faecalis</i>	4-64

Een geïsoleerde bacteriestam is gevoelig wanneer de Minimale Rem Concentratie (MRC) 32 µg/ml is of lager. Gewoonlijk is de Minimale Bactericide Concentratie (MBC) of gelijk aan de MRC, of ligt binnen tweemaal deze waarde. De MRC van nitrofurantoïne bij pH 8 is vier tot zestienmaal zo hoog als bij pH 6. In combinatie met een aantal chinolonen is *in vitro*-antagonisme aangetoond.

Resistentie

In de praktijk is de overgrote meerderheid van *Escherichia coli* species gevoelig voor nitrofurantoïne, *Klebsiella-Enterobacter* in wat mindere mate (zie antibacterieel spectrum). De meeste *Proteus*- en *Serratia*-stammen zijn ongevoelig voor nitrofurantoïne; *Pseudomonas* stammen zijn resistent. Gevallen van superinfectie met resistente organismen als *Pseudomonas* komen een enkele keer voor. Deze is echter beperkt tot de urinewegen, omdat suppressie van de bacteriële flora elders in het lichaam niet plaatsgrijpt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Nitrofurantoïne wordt snel geabsorbeerd in het bovenste gedeelte van de dunne darm. Inname met voedsel of melk bevordert de absorptie. Omdat Furadantine MC nitrofurantoïne in macrokristallijne vorm bevat is de absorptie langzamer en regelmatigiger dan bij de microkristallijne vorm van nitrofurantoïne. Bij therapeutische doseringen zijn de plasmaconcentraties gering, met pieken meestal lager dan 1 µg/ml.

Verdeling

Nitrofurantoïne is losjes gebonden aan plasma albumine (60-77%). Het molecuul verspreidt zich vlot over intra- en extracellulaire weefselcomponenten. Niettemin zijn geen weefselconcentraties van belang te verwachten, omdat het geneesmiddel snel wordt uitgescheiden en door weefselenzymen wordt ontleed. Geringe hoeveelheden nitrofurantoïne passeren de placenta.

Uitscheiding

De halfwaardetijd in bloed of plasma is na i.v.-injectie ongeveer 20 minuten en wordt na orale toediening geschat op ongeveer 60 minuten. Ongeveer 25% van de nitrofurantoïne wordt

onveranderd in de urine teruggevonden. Gemiddeld worden in de urine bij een dosering van 4 maal 100 mg per dag concentraties gevonden die variëren van 25-125 µg/ml; en bij een dosering van 4 maal daags 50 mg variërend van 15-50 pg/ml. Maximale urineconcentraties treden op ongeveer 4 uur na de inname. Ook wordt nitrofurantoïne in de gal teruggevonden in concentraties die de plasmaconcentraties overtreffen. In dierproeven is geen tot zeer weinig nitrofurantoïne in de faeces aantoonbaar.

Diversen

Nitrofurantoïne is uitstekend oplosbaar in de urine, waardoor geen kristallisatie optreedt. Nitrofurantoïne en zijn metabolieten kunnen de urine donkergeel tot bruin verkleuren; dit heeft geen klinische betekenis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Talk, maïszetmeel en lactose.

Capsulewand: gelatine, natriumlaurylsulfaat, titaniumdioxide (E171), chinolinegeel (E104) q.s.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Furadantine MC capsules zijn 5 jaar houdbaar in opake PVC/Al blisterverpakking. Zie datum vermeld op etiket en doosje na: "Niet te gebruiken na:" (maand/jaar) en op de doordrukstrip na "Exp.:" (maand/jaar).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren niet boven 25°C. Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Furadantine MC 100 mg capsules zijn geel met het opschrift "Eaton 009" in zwarte inkt. Glazen flessen met 500 stuks. Dozen met 40 capsules: 2 opake PVC/Al blisterverpakking van 20 capsules.

Furadantine MC 50 mg capsules zijn geel/wit met het opschrift "Eaton 008" in zwarte inkt. Glazen flessen met 500 stuks. Dozen met 60 capsules: 3 opake PVC/Al blisterverpakking van 20 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zie dosering en wijze van toediening.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Goldshield Pharmaceuticals Ltd
 NLA Tower
 Addiscombe Road 12-1 6
 Croydon CRO OXT
 United Kingdom

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

Furadantine MC 100 mg capsules	RVG 05749	U.R.
Furadantine MC 50 mg capsules	RVG 05748	U.R.

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

28 mei 1969

Laatste gedeeltelijke herziening: 20-10-2010, betreft rubrieken 2, 4.4, 6.3, 6.4 en 6.5