



### 1.3.1.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

#### Samenvatting van de kenmerken van het product

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nitrofurantoïne Apotex MC 50 mg, capsules  
Nitrofurantoïne Apotex MC 100 mg, capsules

#### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nitrofurantoïne Apotex MC 50 mg capsules bevatten 50 mg nitrofurantoïne per capsule.  
Nitrofurantoïne Apotex MC 100 mg capsules bevatten 100 mg nitrofurantoïne per capsule.  
Voor de hulpstoffen zie 6.1.

#### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard. De capsules van 50 mg zijn wit / geel van kleur, de capsules van 100 mg zijn geel en hebben de opdruk "Nitro MC 100 mg".

#### 4. KLINISCHE GEGEVENS

##### 4.1 Therapeutische indicaties

Nitrofurantoïne kan worden gebruikt bij de volgende infecties van de urinewegen, die worden veroorzaakt door voor nitrofurantoïne gevoelige micro-organismen:

- Behandeling van cystitis
- Kortdurende profylaxe: bij transurethrale ingrepen (catherisatie, cystoscopie) of na chirurgische ingrepen van de urinewegen.

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële lokale richtlijnen voor het juiste gebruik van antibiotica.

##### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling van acute cystitis: Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: 50 mg 4x per dag.

*Lengte van de kuur:*

- algemeen gebruik: 5-7 dagen of tenminste 3 dagen nadat geen infectie meer aantoonbaar is in de urine.

Bij meisjes van 5 tot 12 jaar; 3-6 mg/kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over 4 doses; gedurende 7 dagen;

*Behandeling van recidiverende cystitis:*

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar; 50-100 mg 1x per dag gewoonlijk 's avonds voor het slapen gaan.

***Langdurige behandeling van recidiverende cystitis (tot 6 maanden, soms langer), dient alleen te worden overwogen indien er geen geschikt alternatief is. Daarbij dient het risico op ernstige (soms fatale) long of lever complicaties te worden afgewogen tegen de mogelijke voordelen van de langdurige behandeling met nitrofurantoïne. Zie verder rubriek 4.4 en 4.8.***

*Kortdurende profylaxe bij ingrepen aan de urinewegen:*

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar 50 mg 4x per dag op de dag van de ingreep en gedurende 3 dagen daarna;

Nitrofurantoïne kan het best 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**

- Anurie en nierfunctiestoornissen (creatinineklaring van 50 ml/min. of minder) in verband met een onvoldoende excretie van nitrofurantoïne door de nier.
- Prematuren en zuigelingen jonger dan 1 maand, vanwege nog onrijpe erythrocytenzylsystemen.
- In het verleden geconstateerde overgevoeligheid voor nitrofurantoïne of verwante verbindingen.
- Zwangere patiënten vlak voor de bevalling.
- 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**

Bij een gestoorde nierfunctie dient men nitrofurantoïne met voorzichtigheid te gebruiken. Bij een creatinineklaring  $\leq 50$  ml/min. is nitrofurantoïne gecontraïndiceerd. Er bestaat een rechtvenredig verband tussen de eliminatiesnelheid van nitrofurantoïne en de nierfunctie. De bereikte urinespiegels kunnen te laag worden voor een therapeutisch effect en te hoge bloedspiegels zouden kunnen ontstaan. Patiënten met een G-6-PD-deficiëntie dienen gedurende de behandeling onder controle te blijven staan.

Langdurige toediening wordt ontraden. Tijdens nitrofurantoïnebehandelingen kunnen zich long- en levercomplicaties voordoen (zie Bijwerkingen). Bij optreden hiervan dient de behandeling direct gestaakt en de nodige maatregelen genomen, te worden omdat deze complicaties levensbedreigend kunnen zijn. Daar reeds bestaande lichaamscondities long- en leverreacties kunnen maskeren, is voorzichtigheid geboden wanneer nitrofurantoïne wordt toegepast bij patiënten met longziekten, gestoorde leverfuncties, neurologische aandoeningen en allergische diathese. Perifere neuropathie, die ernstig of irreversibel kan worden, is voorgekomen, (ontstaan meestal binnen 2 maanden) en kan levensbedreigend zijn. Daarom dient de behandeling gestaakt te worden zodra de eerste tekenen van neurologische aantasting zich voordoen (paresthesieën, zwakte). Aandoeningen als nierinsufficiëntie, anemie, diabetes mellitus, alcoholisme, electrolytenstoornis, vitamine B-deficiëntie (vooral folaat-deficiëntie) en uitputtende ziekten verhogen de kans op het ontstaan van perifere neuropathie.

**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 klaring 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 maagledigheid 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 koolzuuranhydraseremmers en alkaliserende middelen. Nitrofurantoïne kan met bepaalde laboratoriumtesten interfereren. Fout-positieve of onjuist hoge aflezing van resultaten 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 Zwangerschap en borstvoeding

##### *Gebruik bij zwangerschap*

Dit geneesmiddel kan voor zover bekend zonder bezwaar, overeenkomstig het voorschrift, worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Vlak vóór of tijdens de bevalling moet het niet meer gegeven worden. In de neonatale periode bestaat er risico van hemolyse. Bij een pasgeborene met G-6-PD-deficiëntie zou dit risico groter zijn, indien nitrofurantoïne-behandeling wordt voortgezet na het optreden van de eerste weeën.

##### *Gebruik bij borstvoeding*

Sporen nitrofurantoïne worden in de moedermelk uitgescheiden. Er bestaat een te verwaarlozen risico voor de zuigeling, hoewel sensibilisatie niet uitgesloten kan worden. Opletten 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 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

- Maag-darm kanaal:  
Misselijkheid en verminderde eetlust. Braken, buikpijn en diarree komen infrequent voor. Deze bijwerkingen worden minder door nitrofurantoïne tijdens of vlak na de maaltijden in te nemen, of met melk of met yoghurt (zie ook "Wijze van gebruik").
- Longen:  
Longreacties komen sporadisch voor. Ze kunnen worden onderverdeeld in acute, subacute en chronische reacties alsmede interstitiële longfibrose. Bij de acute vorm treden de volgende symptomen op: koorts, koude rillingen, hoesten, pijn in de borst en dyspnoe. Op de röntgenfoto is pulmonaire infiltratie te zien. Er kan sprake zijn van eosinofilie. Na het staken van de therapie zijn de verschijnselen reversibel. De subacute reacties kunnen voorkomen na gebruik van nitrofurantoïne gedurende 1 week tot 6 maanden. Koorts en eosinofilie komen minder vaak voor. Ook deze reacties zijn reversibel. Chronische reacties komen voornamelijk voor bij patiënten die nitrofurantoïne langer dan 6 maanden hebben gebruikt. Symptomen zijn: dyspnoe bij inspanning, hoesten en afwijkende röntgenfoto's van de thorax. Als de symptomen snel worden herkend en men de therapie abrupt stopt, zullen de verschijnselen over het algemeen binnen enkele weken verdwijnen. Bij enkele patiënten zal bedrust en toediening van zuurstof noodzakelijk zijn. In de praktijk is gebleken dat toediening van corticosteroïden het genezingsproces kan bevorderen. Bij interstitiële longfibrose is sprake van een restrictieve longfunctievermindering. Vaak zijn op röntgenfoto's afwijkingen te zien. De meeste patiënten verbeteren na het stoppen van de therapie.
- Lever:  
Cholestatische icterus en icterus ten gevolge van chronische actieve hepatitis: beide zijn overgevoeligheidsreacties. Wanneer de therapie wordt gestopt herstelt de patiënt meestal binnen een paar weken. De tweede aanval kan zich manifesteren als een acute aanval van hepatitis.



- **Bloedbeeld:**  
Eosinofilie, leucopenie, granulocytopenie en hemolytische anemie komen soms voor. Een hemolytische anemie kan ontstaan indien nitrofurantoïne door iemand met een G-6-PD-deficiëntie wordt ingenomen. Thrombocytopenie, megaloblastaire anemie en agranulocytose zijn zelden gerapporteerd. Alle bloedbeeldafwijkingen zijn reversibel na het staken van de therapie.
- **Huid:**  
Huiduitslag van allergische aard, zoals maculopapuleuze, erythemateuze of eczemateuze erupties, urticaria, uitslag, jeuk en zelden exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme (met inbegrip van Stevens-Johnsons syndroom). Zelden werd alopecia van voorbijgaande aard gerapporteerd.
- **Zenuwstelsel:**  
Perifere neuritis: bij een doof of tintelend gevoel dient de therapie te worden gestaakt.  
Neurotoxiciteit: optische neuritis, depressie, verwarring, dysforie, euforie, psychotische reacties, degeneratie van de myelineschede van zenuwen.  
Hoofdpijn, nystagmus, slaperigheid, asthenie en duizeligheid kunnen voorkomen.
- **Cardiovasculair:**  
Cyanosis, collaps, verandering in ECG samengaan met longreacties.
- **Overig:**  
Verkleuring van de urine tot (geel)bruin. Zelden is gerapporteerd: Lupus-achtig syndroom, al of niet met een normale LE-test, pancreatitis, benigne craniale hypertensie.

#### 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

ATC-code: J 01 XE 01

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Nitrofurantoïne werkt antibacterieel door remming van een aantal enzymen die betrokken zijn bij de aërobe en anaërobe afbraak van glucose en pyruvaat (Krebs cyclus). De Krebs-cyclus wordt op 3 plaatsen geremd nl.: de enzymen pyruvaatdehydrogenase, citraatsynthetase en maleaatdehydrogenase. Dit heeft tot gevolg dat er onvoldoende energie beschikbaar komt voor de groei en instandhouding van de bacteriën. Nitrofurantoïne bestrijkt een breed antibacterieel spectrum. In vivo worden bij een normale dosering (4 x 100 mg per dag), voor het merendeel van de urinewegpathogenen bactericide nitrofurantoïne-concentraties in de urine bereikt.

Nitrofurantoïne werkt bactericide tegen de meeste Gram-positieve en Gram-negatieve micro-organismen die urineweg-infecties veroorzaken.

Met name *Escherichia coli*, de grootste verwekker van urineweginfecties, is gevoelig voor nitrofurantoïne. Ook *Klebsiella*-*Enterobacter* en bijna alle *Staphylococci* en *Streptococci* zijn in het algemeen gevoelig voor nitrofurantoïne.

De belangrijkste veroorzakers van urineweginfecties met hun bijbehorende minimale remmingsconcentratie voor nitrofurantoïne:

MRC  $\leq$  32 mg/l = gevoelig voor nitrofurantoïne;

MRC  $>$  32 mg/l = resistent voor nitrofurantoïne;



E.Coli: 16-32 mg/l  
Enterob. aerogenes: 16-32 mg/l  
Strept.faecalis: 16-32 mg/l

Resistent (MRC > 32 mg/l) zijn Pseudomonas, Serratia en Proteus. Met name de meest frequent geïsoleerde Proteus soort, Proteus mirabilis is vrijwel altijd resistent. Bij een pH verhoging van 6 naar 8 wordt de MRC 4 tot 16 maal zo hoog.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Bij orale toediening wordt de nitrofurantoïne vrijwel geheel geabsorbeerd. Macrokristallijn nitrofurantoïne wordt langzamer en meer gelijkmatig geabsorbeerd in vergelijking tot nitrofurantoïne tabletten, waardoor misselijkheidsklachten tot een minimum beperkt blijven. De concentratie van nitrofurantoïne in het bloed is over het algemeen lager dan 1 µg/ml.

### *Verdeling*

De eiwitbinding van nitrofurantoïne varieert van 60 - 77%. Biotransformatie: ongeveer 60% van een toegediende hoeveelheid nitrofurantoïne wordt door het menselijk lichaam via enzymatische weg afgebroken. Ongeveer de helft van de ingenomen hoeveelheid nitrofurantoïne wordt omgezet tot microbiologisch onwerkzame aminofuranen, die de urine bruin kunnen verkleuren.

### *Uitscheiding*

De eliminatiehalfwaardetijd van nitrofurantoïne is ongeveer 20 minuten. In de urine wordt ongeveer 40% onveranderd nitrofurantoïne teruggevonden wanneer nitrofurantoïne tijdens of vlak na de maaltijd wordt ingenomen. Bij de uitscheiding vinden de volgende processen plaats: glomerulaire filtratie, tubulaire secretie, en tubulaire reabsorptie. Door het optreden van tubulaire reabsorptie is nitrofurantoïne ook in het interstitium aanwezig in concentraties variërend van 12 - 48 µg/ml.

De nitrofurantoïneconcentraties in de urine bij een dosering van 4 x 100 mg per dag variëren van 109 - 390 µg/ml. 's Nachts zijn de nitrofurantoïne-concentraties in de urine lager dan overdag. Kristalvorming in de tubuli is uitgesloten door de grote oplosbaarheid van nitrofurantoïne in de urine. In dierproeven is zeer weinig tot geen nitrofurantoïne in de faeces aantoonbaar.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

microkristallijne cellulose (E460)  
natrium carboxymethylcellulose  
magnesiumstearaat (E470b)  
gelatine (E485)  
titaandioxide (E171)  
ijzeroxide geel (E172)



6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking, bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Nitrofurantoïne Apotex MC 50 en 100 mg capsules zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 20, 30, 40, 50, 60, 90 en 250 stuks in doordrukstrips. De doordrukstrip is van transparante PVC-folie (250 µm) en aluminiumfolie met PVC-coating (20 µm). Tevens zijn de capsules verkrijgbaar in HDPE-potten van 100, 250 en 500 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

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

Apotex Europe BV  
Darwinweg 20  
2333 CR Leiden  
Nederland

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

In het register ingeschreven onder:  
RVG 18152 Nitrofurantoïne Apotex MC 50 mg, capsules  
RVG 52232 Nitrofurantoïne Apotex MC 100 mg, capsules

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

8 augustus 1995

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.5: 22 juni 2011