

Centrafarm B.V., Etten-Leur	<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
NITROFURANTOINE M.C. CF 100 mg, capsules	RVG 51105
100 mg nitrofurantoïne	
1.3.1.1 Summary of product characteristics	1.3.1.1-1

### **Samenvatting van de kenmerken van het product**

1. **Naam van het geneesmiddel**

Nitrofurantoïne M.C. CF 100 mg, capsules

2. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**

Per capsule 100 mg nitrofurantoïne macrokristallijn

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. **Farmaceutische vorm**

Capsule

4. **Klinische gegevens**

4.1 **Therapeutische indicaties**

Behandeling van acute ongecompliceerde lage urineweginfectie veroorzaakt door voor nitrofurantoïne gevoelige micro-organismen.

4.2 **Dosering en wijze van toediening**

*Acute infecties*

Volwassenen: 4 capsules à 100 mg verdeeld over 4 dagdoseringen.

Deze toedieningsvorm is niet geschikt voor kinderen.

Nitrofurantoïne is gecontraïndiceerd bij pasgeborenen.

Duur van de behandeling:

Deze dient tenminste 1 week te zijn, en in ieder geval tot minstens 3 dagen na sterilisatie van de urine te worden voortgezet.

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**

- a. Anurie en ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring van 50 ml/min. of minder) in verband met een onvoldoende excretie van nitrofurantoïne door de nier.
- b. Prematuren en zuigelingen jonger dan 1 maand.  
Voorts is deze toedieningsvorm ongeschikt voor toepassing bij kinderen in het algemeen.
- c. In het verleden geconstateerde overgevoeligheid voor nitrofurantoïne of andere nitrofuranen.
- d. Bij zwangeren tijdens weeën en vlak voor en tijdens de bevalling.

Reg. Aff	Date	Authorisation	Disk	Rev.	MEB Approved.
	09-2010		NB012215	6.0	

Centrafarm B.V., Etten-Leur		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
NITROFURANTOINE M.C. CF 100 mg, capsules	RVG 51105	
100 mg nitrofurantoïne		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

#### 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met G-6-PD-deficiëntie dienen gedurende de behandeling onder controle te blijven staan.

Langdurige toediening wordt ontraden. Tijdens nitrofurantoïne behandelingen 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 leverfunctie, 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.

Opgelet: Nitrofurantoïne nooit meer voorschrijven bij patiënten die voordien een long- of leverreactie, dan wel een perifere neuropathie hebben gehad.

Bij een gestoorde nierfunctie dient men nitrofurantoïne met voorzichtigheid te gebruiken. Bij een creatinineklaring  $\leq 50$  ml/min is nitrofurantoïne gecontraïndiceerd. Er bestaat een rechtsevenredig verband tussen de eliminatiesnelheid van nitrofurantoïne en de nierfunctie. De urinespiegels kunnen te laag zijn voor een therapeutisch effect en te hoge bloedspiegels zouden kunnen ontstaan.

#### 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 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 koolzuuranhydraseremmers en alkaliserende middelen. Nitrofurantoïne kan met bepaalde laboratoriumtesten interfereren. Vals 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

Dit geneesmiddel kan, voor zover bekend zonder bezwaar, overeenkomstig het

Reg. Aff	Date	Authorisation	Disk	Rev.	MEB Approved.
	09-2010		NB012215	6.0	

Centrafarm B.V., Etten-Leur		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
NITROFURANTOINE M.C. CF 100 mg, capsules	RVG 51105	
100 mg nitrofurantoïne		1.3.1.1-3
1.3.1.1 Summary of product characteristics		

voorschrift worden gebruikt tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap. Omdat er een risico bestaat van hemolyse bij de foetus en pasgeborene in het geval van een glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie wordt gebruik in het derde trimester afgeraden.

Gebruik tijdens de lactatie:

Sporen nitrofurantoïne worden in de moedermelk uitgescheiden. Er bestaat een te verwaarlozen risico voor de zuigelingen hoewel sensibilisatie niet uitgesloten kan worden. Voorzichtigheid is wel geboden wanneer de zuigeling een G-6-PD-deficiëntie heeft.

#### 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**

De volgende bijwerkingen kunnen bij gebruik van nitrofurantoïne voorkomen:

##### *Maagdarmkanaal*

Misselijkheid en braken:

Deze bijwerkingen komen bij nitrofurantoïne M.C. minder frequent voor dan bij andere kristallijne vormen van nitrofurantoïne.

Om deze verschijnselen tot een minimum te beperken is het aan te raden nitrofurantoïne M.C. tijdens of vlak na de maaltijden in te nemen, of met melk of met yoghurt.

##### *Longreacties*

Longreacties komen sporadisch voor. Men veronderstelt dat het allergische reacties zijn. 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 corticosteroiden 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.

Reg. Aff	Date	Authorisation	Disk	Rev.	MEB Approved.
	09-2010		NB012215	6.0	

Centrafarm B.V., Etten-Leur		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
NITROFURANTOINE M.C. CF 100 mg, capsules	RVG 51105	
100 mg nitrofurantoïne		1.3.1.1-4
1.3.1.1 Summary of product characteristics		

#### *Lever*

Cholestatische icterus en icterus ten gevolge van chronische actieve hepatitis: Beiden zijn overgevoeligheidsreacties. Wanneer de therapie wordt gestopt herstelt de patiënt meestal binnen een paar weken. De tweede reactie kan zich manifesteren als een acute aanval van hepatitis.

#### *Anafylactoïde reacties en huidreacties*

De verschijnselen zijn reversibel na het staken van de therapie.

#### *Hemolytische anemie en agranulocytose*

Een hemolytische anemie kan ontstaan indien nitrofurantoïne door iemand met een G-6-PD-deficiëntie wordt ingenomen. Alle bloedbeeldafwijkingen zijn reversibel na het staken van de therapie.

#### *Neurotoxiciteit*

Optische neuritis, depressie, verwarring, dysforie, euforie, psychotische reacties, degeneratie van de myelineschede van de zenuwen.

#### *Perifere neuritis*

Bij een doof of tintelend gevoel dient de therapie gestaakt te worden. Hoofdpijn en duizeligheid.

#### *Cardiovasculaire reacties*

Cyanosis, collaps, veranderingen in ECG samengaan met longreacties.

### 4.9 **Overdosering**

Behalve het 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 specifieke antidotum is niet bekend, maar ruime inname van vloeistof dient verzekerd te worden om urinaire uitscheiding van het middel te bevorderen. Nitrofurantoïne is dialyseerbaar.

## 5 **Farmacologische eigenschappen**

### 5.1 **Farmacodynamische eigenschappen**

Therapeutische classificatie/ATC code  
J 01 XE 01

#### *Microbiologie: werkingsmechanisme*

Van de nitrofuranen is bekend dat ze een aantal bacteriële enzymen kunnen remmen, vooral die enzymen die betrokken zijn bij de aërobe en anaërobe afbraak van glucose en pyruvaat (Krebs-cyclus). De Krebs-cyclus wordt op drie plaatsen geremd nl: de enzymen pyruvaatdehydrogenase, citraatsynthese en mealeaatdehydrogenase. Dit heeft tot gevolg dat er onvoldoende energie beschikbaar komt voor de groei en instandhouding van de bacteriën. Nitrofurantoïne bestrijkt een breed antibacterieel spectrum.

Reg. Aff	Date	Authorisation	Disk	Rev.	MEB Approved.
	09-2010		NB012215	6.0	

Centrafarm B.V., Etten-Leur		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
NITROFURANTOINE M.C. CF 100 mg, capsules	RVG 51105	
100 mg nitrofurantoïne		1.3.1.1-5
1.3.1.1 Summary of product characteristics		

*Urineweg-pathogenen met een MRC  $\leq$  32 mg/l*

Citrobacter  
Corynebacterium  
Enterobacter  
Escherichia Coli  
Klebsiella  
Neisseria  
Salmonella  
Shigella  
Staphylococcus aureus  
S. Epidermidis  
Enterococcus faecalis

*Urineweg-pathogenen met een MRC  $>$  32 mg/l*

Pseudomonas  
Serratia  
Proteus (met name Proteus mirabilis)

Isolaten met een MRC  $\leq$  32 mg/l zijn gevoelig voor nitrofurantoïne, die met een hogere MRC zijn resistent.

E. Coli is met name gevoelig voor nitrofurantoïne.

De MRC van nitrofurantoïne bij pH 8 is vier tot zestien maal zo hoog als bij pH 6.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Bij orale toediening wordt de nitrofurantoïne vrijwel geheel geabsorbeerd. Doordat Nitrofurantoïne M.C. macrokristallijne nitrofurantoïne bevat is er sprake van een langzame en gelijkmatige absorptie, waardoor misselijkheidsklachten tot een minimum beperkt blijven. De concentratie van nitrofurantoïne in het bloed is over het algemeen lager dan 1 microgram/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.

### *Uitscheiding*

De eliminatiehalfwaardetijd van nitrofurantoïne is ongeveer 20 minuten. In de urine wordt ongeveer 40% onveranderd nitrofurantoïne teruggevonden wanneer Nitrofurantoïne M.C. tijdens of vlak na de maaltijd wordt ingenomen.

Bij de uitscheiding vinden de volgende processen plaats:  
glomulaire 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 microgram/ml. De nitrofurantoïneconcentraties in de urine bij een dosering van 4 x 100 mg

Reg. Aff	Date	Authorisation	Disk	Rev.	MEB Approved.
	09-2010		NB012215	6.0	

Centrafarm B.V., Etten-Leur		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
NITROFURANTOINE M.C. CF 100 mg, capsules	RVG 51105	
100 mg nitrofurantoïne		1.3.1.1-6
1.3.1.1 Summary of product characteristics		

macrokristallijne nitrofurantoïne per dag variëren van 109-390 microgram/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**

Niet van toepassing

## 6. **Farmaceutische gegevens**

### 6.1 **Lijst van hulpstoffen**

Lactose  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Ijzeroxide (E172)

Inkt: o.a. schellak (E904), zwart ijzeroxide (E172), sojalecithine (E322), Antifoam DC 1510.

### 6.2 **Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### 6.3 **Houdbaarheid**

PVC/Al strip: 5 jaar  
PP pot met PE deksel: 5 jaar

### 6.4 **Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 25°C

### 6.5 **Aard en inhoud van de verpakking**

Polypropyleen potten met polyethyleen deksel: 100, 500 of 1000 capsules.  
PVC/aluminium doordrukstrip: 2 blisters van ieder 10 capsules.

### 6.6 **Instructies voor gebruik en verwerking**

Niet van toepassing

## 7 **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Centrafarm B.V.  
Nieuwe Donk 3  
4879 AC Etten-Leur

Reg. Aff	Date	Authorisation	Disk	Rev.	MEB Approved.
	09-2010		NB012215	6.0	

Centrafarm B.V., Etten-Leur	NITROFURANTOINE M.C. CF 100 mg, capsules RVG 51105	<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
100 mg nitrofurantoïne		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Nederland

8 **Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**

In het register ingeschreven onder:  
RVG 55105, Nitrofurantoïne M.C. CF 100 mg, capsules

9 **Datum goedkeuring / vernieuwing van de vergunning**  
31-12-1992

10 **Datum van herziening van de samenvatting**

Gedeeltelijke herziening rubriek 7: november 2010

Reg. Aff	Date	Authorisation	Disk	Rev.	MEB Approved.
	09-2010		NB012215	6.0	



