1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FURADANTINE 50 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nitrofurantoïne..... 50,0 mg

Pour une gélule.

Excipient(s) à effet notoire : amidon de blé (gluten) et lactose.

Une dose journalière de 6 gélules contient 168 mg d'amidon de blé, ce qui est équivalent à 16,8 microgrammes de gluten.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

FURADANTINE 50 mg, gélule est indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, l'adolescente et la petite fille à partir de l'âge de 6 ans, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice-risque ne peut être utilisé par voie orale.

Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la sensibilité microbiologique aux antibiotiques des bactéries impliquées dans l'infection et sur la sécurité d'emploi de la nitrofurantoïne incluant une information sur l'utilisation de cet antibiotique en traitement probabiliste (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Femme adulte

300 mg (6 gélules) par jour, en 3 prises journalières.

Petite fille à partir de l'âge de 6 ans et adolescente

5 à 7 mg/kg/jour, en 3 prises journalières, sans dépasser la posologie de l'adulte.

Insuffisant rénal

La dose recommandée chez la femme adulte est la même pour les patientes âgées, excepté pour celles qui présentent une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine 45 ml/mn) chez lesquelles la nitrofurantoïne est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Durée de traitement

5-7 jours.

Compte tenu des risques d'effets indésirables graves, le traitement curatif d'un épisode de cystite ne doit pas excéder une durée de plus de 7 jours (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8)

Mode d'administration

Voie orale.

Avaler les gélules de préférence au cours des repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la nitrofurantoïne ou à un autre dérivé du nitrofurane, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8) ;
- Insuffisance rénale (TFGe inférieur à 45 ml/min) ;
- Traitement prophylactique (continu ou intermittent) par la nitrofurantoïne (voir rubriques 4.4 et 4.8) ;
- Traitement curatif prolongé par la nitrofurantoïne (voir rubriques 4.4 et 4.8) ;
- Déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) ;
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque) ;
- Chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.
- Chez les patientes en fin de grossesse (pendant le travail et l'accouchement), en raison de la possibilité théorique d'anémie hémolytique chez le fœtus et le nouveau-né, liée à l'immaturité du système enzymatique érythrocytaire (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Des effets indésirables graves à type d'atteintes pulmonaires (fibroses, pneumopathies interstitielles), d'atteintes hépatiques (hépatites cytolytiques, hépatites cholestatiques, hépatites chroniques, cirrhoses), de même que des symptômes d'hypersensibilité ont été rapportés avec la nitrofurantoïne pouvant conduire dans de rares cas à une issue fatale. Ces effets qui peuvent être d'origine immuno-allergique ont été décrits essentiellement lors de traitements prolongés, continus ou intermittents, rendant notamment incompatibles l'utilisation de la nitrofurantoïne en traitement prophylactique d'infections urinaires (voir rubriques 4.3 et 4.8).

- Au cours d'un traitement par nitrofurantoïne, les patientes qui développent des signes d'atteinte pulmonaire (notamment toux, gêne respiratoire), d'atteinte hépatique (notamment nausées, ictère, démangeaisons, tendance au saignement, trouble de la conscience ou de la vigilance), et/ou de symptômes d'hypersensibilité doivent arrêter immédiatement le traitement et bénéficier rapidement d'une prise en charge adaptée. C'est pourquoi il est important d'informer les patients de ces symptômes évocateurs aspécifiques afin que la survenue de ces effets, généralement d'installation insidieuse, soit particulièrement surveillée.

- Ces effets pouvant être d'origine immuno-allergique, il ne peut être exclu que la répétition de ce traitement expose à un risque accru de développer de telles atteintes. Par conséquent, un interrogatoire approfondi avant de débuter le traitement est nécessaire afin de rechercher tout antécédent d'effets indésirables sous nitrofurantoïne. La réintroduction jugée indispensable chez une patiente ayant des antécédents d'atteinte hépatique ou pulmonaire potentiellement liée à la prise de nitrofutantoïne doit imposer une surveillance renforcée.

  De façon générale, toute réintroduction de nitrofurantoine pour le traitement curatif d'un nouvel épisode de cystite doit rester exceptionnelle au regard du risque d'effets indésirables graves, et du potentiel génotoxique et cancérigène chez l'animal en lien avec une exposition cumulative de traitement (voir rubriques 4.8 et 5.3).

Au vu de ces risques, il importe que les recommandations suivantes soient respectées :

- Le traitement curatif des infections urinaires par nitrofurantoïne ne doit être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice-risque :

Le traitement curatif par nitrofurantoïne sera débuté après documentation microbiologique de l'épisode en cours (examen cytobactériologique des urines) (voir rubrique 4.1).
Toutefois au vu du contexte épidémiologique, une utilisation de la nitrofurantoïne peut être envisagée en traitement curatif probabiliste, uniquement en cas d'urgence à instaurer un traitement et/ou d'après l'histoire de la maladie de la patiente (antécédents connus de cystites récidivantes dues à des bactéries multi-résistantes) selon les recommandations en vigueur.

- Il convient de ne pas utiliser la nitrofurantoïne en traitement curatif des cystites pour une durée excédent 7 jours.

- Ces effets indésirables pulmonaires et hépatiques étant plus fréquemment rapportés chez les patients de plus de 65 ans, une surveillance particulière est recommandée chez les patients âgés, population pour laquelle la prescription devra tenir compte de la fonction rénale (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Hépatotoxicité

Les réactions hépatiques, notamment l'hépatite, l'hépatite auto-immune, l'ictère cholestatique, l'hépatite chronique active et la nécrose hépatique, sont rares. Des décès ont été signalés. L'apparition d'une hépatite chronique active peut être insidieuse. Il convient donc de surveiller régulièrement les patients afin de déceler toute modification éventuelle des tests biochimiques indiquant une lésion hépatique. En cas d'hépatite, le médicament doit être retiré immédiatement et des mesures appropriées doivent être prises.

Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité

Le traitement par nitrofurantoïne n'est pas adapté aux infections urinaires chez l'homme, ce d'autant qu'il n'existe pas de données sur la diffusion prostatique.

Population pédiatrique

L'expérience pédiatrique du traitement curatif des infections urinaires est limitée. Compte tenu des pathogènes-cibles et des caractéristiques pharmacodynamiques-pharmacocinétiques de la nitrofurantoïne, il est attendu que l'efficacité de cet antibiotique dans le traitement des cystites

chez l’adolescentes et la petite fille soit la même que chez la femme adulte et que le profil de sécurité d’emploi ne soit pas différent.

La prise de gélule est contre-indiquée chez l’enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route.

Excipients à effet notoire

- Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

- Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l’amidon de blé). Il est considéré comme « sans gluten » et est donc peu susceptible d’entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque. Une dose journalière de 6 gélules ne contient pas plus de 16,8 microgrammes de gluten. En cas d’allergie au blé, voir la rubrique contre-indication.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

Trisilicate de magnésium (antiacides) :

Diminution de l'absorption digestive de la nitrofurantoïne.

Prendre les antiacides à distance de la nitrofurantoïne (plus de deux heures, si possible).

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la nitrofurantoïne en traitement aigu sont nombreuses et rassurantes. Il n’y a pas de données publiées chez des femmes enceintes exposées à un traitement chronique.

Cependant, l'utilisation de la nitrofurantoïne est contre-indiquée chez la femme enceinte pendant le travail et l’accouchement, en raison du risque potentiel d’anémie hémolytique chez le nouveau-né, liée à l’immaturité des globules rouges.

L’utilisation de la nitrofurantoïne ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

L'allaitement est possible si l'enfant a plus d'un mois et en l'absence de déficit en G6PD (risque d'hémolyse), car des traces de nitrofurantoïne sont retrouvées dans le lait maternel.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n’est disponible.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de la nitrofurantoïne sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n’ont pas été étudiés. Cependant, la nitrofurantoïne peut avoir une incidence sur l’aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en raison de manifestations neurologiques (sensations vertigineuses, voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d’utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- Affections gastro-intestinales : fréquents : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, atténués par la prise simultanée de nourriture.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rares : rashs cutanés, urticaires, dermites exfoliatrices, érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson. Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS).

- Affections du système nerveux : fréquents : sensations vertigineuses, neuropathies périphériques liées à un surdosage par défaut d'excrétion (insuffisance rénale) ou un facteur favorisant (diabète, éthylisme, sujet âgé, traitement prolongé).

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : très rares : pneumopathies aiguës (fièvre, frissons, toux, douleur thoracique, dyspnée, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, éosinophilie). A noter que lors de traitements prolongés, la fréquence de ces effets indésirables était augmentée et les atteintes ont pu évoluer vers la fibrose (voir rubriques 4.3 et 4.4).

- Affections hépatobiliaires : très rares : hépatites cytolytiques, hépatiques cholestatiques. A noter que lors de traitements prolongés, la fréquence de ces effets indésirables était augmentée et des hépatites chroniques actives, cirrhoses, nécroses hépatiques ou hépatites fulminantes ont été rapportées (voir rubriques 4.3 et 4.4). Fréquence indéterminée : hépatite auto-immune.

- Affections hématologiques et du système lymphatique : rares : leucopénie, thrombopénie.

- Affections du système immunitaire : fréquents : réactions allergiques cutanées (prurit, urticaire), manifestations pseudo-lupiques (fièvre, frissons, arthralgie) parfois associées à des signes pulmonaires, angiœdème (voir rubrique 4.4). Fréquence indéterminée : vascularite cutanée.

- Affection du rein et des voies urinaires : fréquence indéterminée : coloration brune des urines, néphrite interstitielle.

<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/ .

4.9. Surdosage

Les symptômes et signes de surdosage peuvent comprendre des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une paresthésie, des céphalées ou des sensations vertigineuses.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. Cependant, la nitrofurantoïne peut être hémodialysée en cas d'ingestion récente. Le traitement standard consiste à effectuer un lavage gastrique. Il est recommandé de surveiller l'hémogramme, la fonction hépatique et les tests de la fonction pulmonaire. Un apport hydrique élevé doit être maintenu pour favoriser l'excrétion urinaire du médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antibactériens, code ATC : J01XE01.

La nitrofurantoïne est un antibactérien de la famille des nitrofuranes. Elle agit par inhibition de plusieurs systèmes enzymatiques bactériens sur des espèces à Gram négatif et à Gram positif.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Recommandations EUCAST (v.5.0, 2015-01-01)

Enterobacteriaceae [1]	S ? 64 mg/l et R > 64 mg/l
Staphylococcus spp. [2]	S ? 64 mg/l et R > 64 mg/l
Enterococcus spp.	S ? 64 mg/l et R > 64 mg/l
Streptococcus du groupe B [3]	S ? 64 mg/l et R > 64 mg/l

[1] Concentrations critiques définies pour *E. coli*

[2] Concentrations critiques définies pour *S. saprophyticus*

[3] Concentrations critiques définies pour *S. agalactiae* (streptocoques du Groupe B)

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes

ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES

Aérobies à Gram positif

Enterococcus faecalis

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus du groupe B

Aérobies à Gram négatif

Escherichia coli

ESPÈCES INCONSTAMMENT SENSIBLES

(RESISTANCE ACQUISE ? 10 %)

Aérobies à Gram négatif

Enterobacter sp.

Klebsiella sp.

ESPÈCES NATURELLEMENT RÉSISTANTES

Aérobies à Gram négatif

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption digestive de la nitrofurantoïne est rapide. Elle se fait principalement au niveau de l'intestin grêle. La présence de nourriture favorise l'absorption.

Distribution

Aux doses thérapeutiques les concentrations sanguines sont faibles : 1 à 2 µg, et les concentrations tissulaires infra-thérapeutiques. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 20 à 30 minutes. La nitrofurantoïne circulante est liée aux protéines plasmatiques dans une proportion de 20 à 60%.

Biotransformation

La moitié environ de la nitrofurantoïne absorbée est métabolisée.

Excrétion

La fraction métabolisée est excrétée en majeure partie par voie intestinale. Environ 40% de la dose absorbée est retrouvée dans les urines sous forme inchangée active. Aux doses thérapeutiques, les concentrations urinaires maximales sont de 50 à 150 µg/ml durant les trois premières heures. La clairance rénale est réduite en cas d'insuffisance rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Cancérogenèse, mutagenèse et altération de la fertilité :

L’activité carcinogène de la nitrofurantoïne a été évaluée lors d’études à long terme chez la souris et le rat.

Des données de cancérogénicité à long terme chez le rat et la souris ont montré l'apparition de tumeurs des ovaires chez les femelles et chez les mâles, une augmentation de l'incidence des néoplasmes rares des cellules tubulaires du rein.

Ces tumeurs sont considérées comme liées au traitement. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Des études in vitro de l'aberration chromosomique et lymphome TK chez la souris ont montré que la nitrofurantoïne induisait des mutations et des altérations de l'ADN.

Les résultats des études de mutagénicité in vivo (MN et mutation de la souri transgénique) sont équivoques.

Les résultats des études GLP in vivo de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) chez les rats ne montrent pas de potentiel mutagénique pour des doses allant jusqu'à 1500 mg/kg.

Les résultats contradictoires ne permettent pas de conclure sur le potentiel génotoxique du produit.

La pertinence de ces données de mutagénicité et de carcinogénicité de la nitrofurantoïne, pour l'espèce humaine et aux doses thérapeutiques n'est pas connue.

L'administration de fortes doses de nitrofurantoïne chez le rat et la souris altère la spermatogenèse.

Aucun effet n'a été observé sur la spermatogenèse des animaux étudiés à des doses équivalentes à la dose thérapeutique chez l'homme (conversion faite sur la base de la surface corporelle).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de blé, talc, lactose monohydraté.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon contenant 21 gélules, en verre incolore de type III, fermé par un bouchon en polyéthylène.

Plaquette de 7 ou 10 gélules, constituée d'un film en poly(chlorure de vinyle) et d'un film en aluminium. Boîte de 21 ou 100 gélules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tamrisa Access
22, rue de la Fédération
75015 Paris

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 312 262-0 8 : 21 gélules en flacon (verre incolore).
- 34009 329 644-9 9 : 21 gélules sous plaquettes (poly(chlorure de vinyle)/aluminium).
- 34009 553 686-3 2 : 100 gélules sous plaquettes (poly(chlorure de vinyle)/aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.