

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 janvier 2014

### FURADANTINE 50 mg, gélule

B/21 (CIP : 34009 329 644 9 9)

Laboratoire MERCK SERONO

DCI	nitrofurantoïne
Code ATC (2012)	J01XE01 (Antibactériens à usage systémique : dérivés du nitrofurane)
Motif de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Renouvellement de l'inscription</b></li> <li>- <b>Modification des conditions d'inscription</b></li> </ul>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« <b>FURADANTINE est indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale.</b></p> <p><b>FURADANTINE peut être utilisé dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la petite fille à partir de l'âge de 6 ans et chez l'adolescente, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale ».</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	- 21 juillet 1971, validée le 5 février 1998 (Procédure nationale). - Rectificatif d'AMM du 14 mars 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012	
	J	: Antiinfectieux généraux à usage systémique
	J01	: Antibactériens à usage systémique
	J01X	: Autres antibactériens
	J01XE	: Dérivés du nitrofurane
	J01XE01	: Nitrofurantoïne

## 02 CONTEXTE

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 26/05/2009).

Lors de la précédente évaluation par la Commission de la Transparence (avis du 26 novembre 2008), FURADANTINE était indiqué et remboursable :

- chez l'adulte pour le traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme, due à des germes sensibles,
- chez l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement préventif de la cystite récidivante et des infections urinaires à risque de pyélonéphrite aiguë (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive).

La Commission de la transparence, tenant compte des données acquises de la science et des recommandations officielles<sup>1,2,3</sup> sur l'utilisation appropriée des antibactériens, avait conclu que « le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'AMM ».

Depuis l'enquête de pharmacovigilance menée en 2005, de nouveaux cas parfois graves d'atteintes hépatiques et pulmonaires avaient été rapportés, en particulier lors de traitements prolongés par la nitrofurantoïne (notamment hépatites chroniques, hépatites cytolytiques, cirroses, pneumopathies interstitielles, fibroses). Aussi, en 2011, l'ANSM a réévalué le rapport bénéfice/risque et a conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable dans le traitement préventif des infections urinaires récidivantes, en raison d'un risque majoré d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires lors d'une exposition prolongée ou répétée au traitement.

L'ANSM a maintenu un rapport bénéfice/risque favorable dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, chez la petite fille à partir de l'âge de 6 ans et chez l'adolescente, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice / risque ne peut être utilisé par voie orale.

<sup>1</sup> Enquête nationale de Pharmacovigilance : mésusage de la Nitrofurantoïne. *Centre Régional de Pharmacovigilance de Brest – Comité Technique du 5 avril 2005*

<sup>2</sup> AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Juin 2008.

<sup>3</sup> AFSSAPS. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant. Février 2007

L'information sur le profil de tolérance de FURADANTINE a été actualisée (rectificatif d'AMM du 14 mars 2012 : cf annexe) et une lettre a été adressée aux professionnels concernés en mars 2012<sup>4</sup>, pour :

- préciser que « *désormais, en traitement curatif des cystites, la prescription des spécialités à base de nitrofurantoïne doit être réservée à la petite fille à partir de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte lorsque :*
  - o *d'une part la cystite est documentée due à des germes sensibles ;*
  - o *et d'autre part lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfique/risque ne peut être utilisé par voie orale.**Leur utilisation peut néanmoins être envisagée en traitement probabiliste, si l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence et/ou d'après ses antécédents (en cas de cystites récidivantes dues à des bactéries multirésistantes).*  
**En revanche, ces spécialités ne doivent plus être utilisées en traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes (traitements continus ou intermittents).**  
**Par ailleurs, en raison du risque potentiel grave immunoallergique, les traitements répétés doivent être évités ».**
- attirer l'attention sur :
  - o le renforcement des informations relatives au risque de survenue d'effets indésirables, notamment hépatiques et pulmonaires,
  - o les principales modifications apportées au RCP (rubriques indications, posologie et mode d'administration, contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, effets indésirables) suite à l'évaluation des données de sécurité,
  - o le fait que l'intérêt thérapeutique de cet antibiotique est admis, la nitrofurantoïne ayant l'avantage de rester active vis-à-vis de l'essentiel des uropathogènes, y compris vis-à-vis de bactéries multirésistantes, telles les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) dont l'incidence augmente même en médecine de ville.

Par conséquent, le laboratoire Merck Serono sollicite le renouvellement d'inscription de FURADANTINE 50 mg, gélule sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le cadre de son nouveau libellé d'indication.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« FURADANTINE est indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfique / risque ne peut être utilisé par voie orale.

FURADANTINE peut être utilisé dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la petite fille à partir de l'âge de 6 ans et chez l'adolescente, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfique / 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 (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).

---

<sup>4</sup> AFSSaPS. Lettre aux professionnels de santé. Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison du risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires. Mars 2012. Disponible en ligne : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nitrofurantoine-Restiction-d-utilisation-en-raison-d-un-risque-de-survenue-d-effets-indesirables-graves-hepatiques-et-pulmonaires-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

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

## **03.2 Posologie**

### Femme adulte

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

### Petite fille à partir de 6 ans et adolescente

5 à 7 mg/kg/jour, en 4 prises journalières, sans dépasser la posologie de l'adulte.

### Patientes âgées

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 < 60 ml/mn) chez lesquelles la nitrofurantoïne est contre-indiquée ([voir rubriques 4.3](#) et [4.4](#)).

### Durée de traitement

5-7 jours

### Mode d'administration

Voie orale.

Avaler les gélules de préférence au cours des repas.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

#### ➤ Chez l'adulte

Le laboratoire a fourni les données suivantes :

- une revue Cochrane<sup>5</sup> comparant l'efficacité de plusieurs antibactériens dans le traitement des infections urinaires basses aiguës non compliquées chez des femmes âgées entre 16 et 65 ans en bonne santé. Quatre études incluant un total de 1 821 patientes ont comparé la nitrofurantoïne à l'association sulfaméthoxazole et triméthoprime. Ces études n'ont pas mis en évidence de différence entre les deux traitements concernant les critères d'absence de symptôme urinaire jusqu'à 2 semaines après le début du traitement et jusqu'à 8 semaines après le début du traitement.
- une étude observationnelle<sup>6</sup>, prospective, multicentrique et internationale (incluant la France) évaluant la sensibilité des uropathogènes à différents antibiotiques, dont la nitrofurantoïne. Cette étude a montré un pourcentage moyen de sensibilité d'*E. coli* à la nitrofurantoïne supérieur à 90% (y compris en France).

#### ➤ Chez l'enfant

Le traitement de la cystite aiguë n'a pas fait l'objet d'études cliniques particulières avec la nitrofurantoïne chez l'enfant. Les modalités d'utilisation sont donc extrapolées de l'expérience clinique chez l'adulte. La posologie recommandée est de 5 à 7 mg/kg/jour, en 4 prises journalières, sans dépasser la posologie de l'adulte. La durée de traitement est de 5 à 7 jours.

Le laboratoire a fourni une étude observationnelle rétrospective<sup>7</sup> évaluant chez 300 enfants (dont 252 filles d'âge moyen 4,2 ans et 48 garçons d'âge moyen de 3,2 ans) atteints d'une cystite aiguë microbiologiquement documentée, l'efficacité d'un traitement court de 5 jours versus un traitement de 7 à 10 jours. La nitrofurantoïne (3 mg/kg/j) était utilisée chez 150 (50%) patients et le triméthoprime (6mg/kg/j) avec ou sans sulfonamide chez 129 (43%) patients. La réponse clinique a été excellente (96%) en termes d'absence de symptômes urinaires à court termes (après une durée médiane de suivi de 6 jours). Seules deux filles ont eu une bactériurie persistante et le pourcentage d'échec bactériologique a été de 1%. Le pourcentage de rechute dans les 30 jours a été de 2% (4 patients). Les auteurs concluent qu'une antibiothérapie de 5 jours est suffisante chez les enfants atteints de cystite aiguë et que les visites de suivi de routine après une première cystite aiguë peuvent ne pas être nécessaires.

---

<sup>5</sup> Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, et al. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women (Review). The Cochrane Collaboration. JohnWiley & Sons, Ltd. 2010.

<sup>6</sup> Neuzillet Y, Naber KG, Schito G et al. French results of the ARESC study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implication for empiric therapy. *Médecine et maladies infectieuses*. 42:66–75. 2012.

<sup>7</sup> Abrahamsson K, Hansson S, Larsson P, Jodal U. Antibiotic treatment for five days is effective in children with acute cystitis. *Acta Paediatr*. 2002;91(1):55-8.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

Les informations de sécurité du RCP ont été modifiées suite aux conclusions de l'enquête de pharmacovigilance initiée par les autorités sanitaires françaises de 2010 à 2012, en raison d'une incidence particulière de réactions de type immuno-allergiques contre-indiquant les traitements prophylactiques et répétés.

Le 14 mars 2012, le RCP a été modifié, conformément aux résultats et conclusions de l'enquête de pharmacovigilance, en particulier :

- l'indication est réservée au traitement curatif de la femme et la fillette d'au moins 6 ans pour une cystite documentée due à des germes sensibles et lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice / risque ne peut être utilisé par voie orale,
- la durée du traitement est limitée de 5 à 7 jours,
- la contre-indication (section 4.3) concernant l'insuffisance rénale a été renforcée et non limitée à l'insuffisance rénale sévère (seuil de la clairance de la créatinine élevé à 60 ml/mn) : « *Patientes âgées - 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 < 60 ml/mn) chez lesquelles la nitrofurantoïne est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).* »,
- la section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » a été revue et en incluant, en outre, la notion d'arrêt du traitement en cas de survenue d'effet indésirable hépatique ou pulmonaire,
- la section 4.8 « Effets indésirables » a été complétée pour la description des effets hépatiques, pulmonaires et d'hypersensibilité.

**Le RCP actuel de FURADANTINE reflète de manière adéquate le profil de sécurité du produit (Cf. RCP).**

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (CMA été 2013), la spécialité FURADANTINE a fait l'objet de 182 573 prescriptions. La majorité des prescriptions a été réalisée par des médecins généralistes (92,4%). Cette spécialité a été majoritairement prescrite chez des sujets âgés de 15 ans et plus (dont 64% chez des sujets de 15 à 74 ans et 35,2% chez des sujets de 75 ans et plus). Seules 1 368 (0,7%) prescriptions ont été réalisées chez des sujets de moins de 15 ans. Les prescriptions ont été majoritairement réalisées chez des femmes (82%).

Parmi ces prescriptions :

- 81 499 (42%) ont été réalisées dans l'indication « *Cystite, sans précision* ».
- 87 954 (48,2%) dans l'indication « *Autres Affections de l'Appareil Urinaire, siège non précisé* ».

Les durées de prescriptions ont été :

- comprises entre 5 et 7 jours pour environ 55% des prescriptions,
- > 10 jours pour environ 15% des prescriptions chez les sujets âgés de 15 à 64 ans et 27% des prescriptions chez les sujets âgés de plus de 64 ans.

**En conclusion, les données de prescription disponibles montrent une utilisation persistante hors AMM, avec notamment des prescriptions chez l'homme ou dans des indications différentes de la cystite aiguë et des durées de prescriptions supérieures à celles recommandées par l'AMM (5 à 7 jours) ; ce qui n'est pas conforme aux recommandations actuelles d'utilisation de la nitrofurantoïne selon le rectificatif d'AMM du 14 mars 2012 et la lettre adressée aux professionnels concernés en mars 2012<sup>4</sup>.**

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la cystite et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le « 26 novembre 2008 », la place de FURADANTINE dans la stratégie thérapeutique a été modifiée<sup>4</sup>.

**Compte tenu des modifications du libellé d'AMM de la nitrofurantoïne (FURADANTINE) en 2012, sa prescription est désormais réservée en France à la femme adulte, la petite fille à partir de 6 ans et l'adolescente, dans le traitement curatif des cystites documentées dues à des germes sensibles, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale.**

**En revanche, ces spécialités ne doivent plus être utilisées en traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes (traitements continus ou intermittents).**

**Par ailleurs, en raison du risque potentiel grave immunoallergique, les traitements répétés doivent être évités.**

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 26 novembre 2008 sont modifiées comme suit :**

### 05.1 Service Médical Rendu

▮ Les infections urinaires sont des pathologies très fréquentes, représentant le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire. Ces infections sont le plus souvent bénignes, mais elles peuvent en cas de localisation parenchymateuse (pyélonéphrites, prostatites) s'accompagner d'un sepsis sévère et engager le pronostic vital.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la cystite documentée chez la femme adulte, la petite fille à partir de 6 ans et l'adolescente.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de FURADANTINE est moyen.

▮ Il s'agit d'un traitement de recours lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FURADANTINE est important dans les nouvelles indications de l'AMM :**

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

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.**

**▮ Taux de remboursement proposé : 65 %**

## 05.2 Recommandations de la Commission

### ► Conditionnements

Le conditionnement en boîte de 21 gélules (FURADANTINE 50 mg, gélule) est adapté aux conditions de prescription chez les femmes adultes à la posologie de 150 mg/jour (3 cp/jour) ou 300 mg/jour (6 cp/jour) pendant 7 jours.

Il n'est pas adapté aux autres conditions de prescription selon la posologie et la durée de traitement, chez les femmes adultes nécessitant 150 mg/jour (3 gélules/jour) ou 300 mg/jour (6 gélules/jour) pendant 5 jours (soit 15 ou 30 gélules) et la petite fille à partir de l'âge de 6 ans et l'adolescente nécessitant moins de 21 gélules.

**La Commission recommande une mise à disposition de conditionnements supplémentaires en nombre de comprimés adapté aux différentes conditions de prescription (selon l'âge, la posologie et la durée de traitement) afin d'éviter des pertes importantes de comprimés et restreindre un possible mésusage lié notamment à une automédication répétée directement par les patientes.**



**Annexe : Principales modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence (avis du 26 novembre 2008)**

Rubriques du RCP modifiées	Libellé de l'AMM au 13/08/2010	Dernier rectificatif en date du 14 mars 2012
<p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b></p>	<p>Elles sont limitées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Chez l'adulte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ au traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme, due à des germes sensibles.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Chez l'enfant de plus de 6 ans</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ au traitement préventif de la cystite récidivante,</li> <li>○ au traitement préventif des infections urinaires à risque de pyélonéphrite aiguë (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive).</li> </ul> </li> </ul>	<p>FURADANTINE 50 mg, gélule est indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice / risque ne peut être utilisé par voie orale.</p> <p>FURADANTINE 50 mg, gélule peut être utilisé dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la petite fille à partir de l'âge de 6 ans et l'adolescente, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice / risque ne peut être utilisé par voie orale.</p> <p>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 (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).</p>
<p><b>4.2 Posologies</b></p>	<p>Voie orale.</p> <p><b>Adulte</b> <u>Traitement curatif</u> : 3 à 6 gélules par jour en 3 prises, de préférence pendant les repas.</p> <p>La durée habituelle du traitement est de 5 à 8 jours.</p> <p><b>Enfant de plus de 6 ans</b> Traitement préventif : 1 à 2 mg/kg/jour le soir au coucher</p>	<p><b>Posologie</b></p> <p><u>Femme adulte</u> 150 mg à 300 mg (3 à 6 gélules) par jour, en 3 prises journalières.</p> <p><u>Petite fille à partir de 6 ans et adolescente</u> 5 à 7 mg/kg/jour, en 4 prises journalières, sans dépasser la posologie de l'adulte.</p> <p><u>Patientes âgées</u> 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 &lt; 60 ml/mn) chez lesquelles la nitrofurantoïne est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).</p> <p><b>Durée de traitement</b> 5-7 jours.</p> <p><b>Mode d'administration</b> Voie orale. Avaler les gélules de préférence au cours des repas.</p>
<p><b>4.3 Contre-indications</b></p>	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hypersensibilité à la nitrofurantoïne ou à un autre dérivé du nitrofurane, ou à l'un des composants de ce médicament ;</li> </ul>	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hypersensibilité à la nitrofurantoïne ou à un autre dérivé du nitrofurane, ou à l'un des composants de ce médicament ;</li> </ul>

Rubriques du RCP modifiées	Libellé de l'AMM au 13/08/2010	Dernier rectificatif en date du 14 mars 2012
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine &lt; 30 ml/mn) ;</li> <li>▪ déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) ;</li> <li>▪ hypersensibilité ou intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten),</li> </ul> chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ insuffisance rénale (clairance de la créatinine &lt; 60 ml/mn) ;</li> <li>▪ traitement prolongé continu ou intermittent par la nitrofurantoïne ;</li> <li>▪ déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) ;</li> <li>▪ chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque),</li> </ul> chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.
<p style="text-align: center;"><b>4.4 Mise en garde et précautions particulières d'emploi</b></p>	<p><b>Mises en garde :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au cours du traitement, les urines prennent souvent une coloration brunâtre.</li> <li>▪ Chez des patients traités au long cours, des atteintes pulmonaires aiguës ou chroniques (pneumopathies interstitielles, fibrose) ainsi que des atteintes hépatiques (cholestase, nécrose, hépatite chronique active), de survenue parfois insidieuse, ont été rapportées. Elles justifient l'arrêt du traitement. Des réactions pulmonaires d'hypersensibilité sont également rapportées.</li> <li>▪ En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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 ont été décrits essentiellement lors de traitements prolongés, continus ou intermittents, rendant incompatibles l'utilisation de la nitrofurantoïne en traitement prophylactique d'infections urinaires (voir rubriques 4.3 et 4.8 du RCP).</li> <li>▪ Le traitement curatif des infections urinaires par nitrofurantoïne ne doit être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques.</li> <li>▪ Le traitement curatif sera débuté après documentation microbiologique de l'épisode en cours (examen cyto bactériologique des urines).</li> <li>▪ Une utilisation de la nitrofurantoïne en probabliste peut être envisagée : 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).</li> <li>▪ Au cours d'un traitement par nitrofurantoïne, les patientes qui développent des signes d'atteinte hépatique, d'atteinte pulmonaire et/ou des symptômes d'hypersensibilité doivent arrêter immédiatement le traitement et bénéficier rapidement d'une prise en charge adaptée.</li> <li>▪ Compte tenu de la survenue plus fréquente d'effets indésirables chez les patientes de plus de 65 ans, la prescription devra tenir compte de la fonction rénale (voir rubriques 4.3 et 4.8 du RCP).</li> <li>▪ <u>Chez la petite fille et l'adolescente</u></li> </ul> <p>L'expérience pédiatrique du traitement curatif des infections urinaires est limitée.</p> <p>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 soit la même que chez la femme adulte et que le profil de sécurité d'emploi ne soit pas différent.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le traitement par nitrofurantoïne n'est pas adapté aux infections urinaires chez l'homme.</li> <li>▪ Au cours du traitement, les urines prennent souvent une coloration</li> </ul>

Rubriques du RCP modifiées	Libellé de l'AMM au 13/08/2010	Dernier rectificatif en date du 14 mars 2012
		<p>brunâtre.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</li> <li>▪ Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.</li> </ul>
<p><b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p>	<p>Sans objet.</p>	<p>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 du RCP).</p> <p>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.</p>
<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Gastro-intestinaux</b> : troubles digestifs fréquents (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) atténués par la prise simultanée de nourriture.</li> <li>▪ <b>Dermatologiques</b> : rarement des rashes cutanés, urticaires, dermatites exfoliatrices, érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson.</li> <li>▪ <b>Neurologiques</b> : sensations vertigineuses, neuropathies périphériques liées à un surdosage par défaut d'excrétion (insuffisance rénale) ou un facteur favorisant (diabète, éthylysme, sujet âgé, traitement prolongé).</li> <li>▪ <b>Pulmonaires</b> : pneumopathies aiguës (fièvre, frissons, toux, douleur thoracique, dyspnée, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, éosinophilie) ou subaiguës pouvant évoluer vers la fibrose en cas de poursuite du traitement. Des cas de pneumopathies interstitielles ou de fibrose ont été rapportés lors des traitements au long cours.</li> <li>▪ <b>Hépatiques</b> : rarement, hépatite cholestatique, exceptionnellement, risque d'hépatite chronique active.</li> <li>▪ <b>Hématologiques</b> : rarement, leucopénie, thrombopénie.</li> <li>▪ <b>Hypersensibilité</b> : réactions allergiques cutanées (prurit, urticaire), manifestations pseudo-lupiques (fièvre, frissons, arthralgie) parfois associées à des signes pulmonaires, angioœdème.</li> </ul>	<p>Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>), très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Gastro-intestinaux</b> : fréquents : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, atténués par la prise simultanée de nourriture.</li> <li>▪ <b>Dermatologiques</b> : rare : rashes cutanés, urticaires, dermatites exfoliatrices, érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson.</li> <li>▪ <b>Neurologiques</b> : fréquents : sensations vertigineuses, neuropathies périphériques liées à un surdosage par défaut d'excrétion (insuffisance rénale) ou un facteur favorisant (diabète, éthylysme, sujet âgé, traitement prolongé).</li> <li>▪ <b>Pulmonaires</b> : 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 du RCP).</li> <li>▪ <b>Hépatiques</b> : très rares : hépatites cytolitiques, hépatites 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 du RCP).</li> <li>▪ <b>Hématologiques</b> : rares : leucopénie, thrombopénie.</li> </ul> <p><b>Hypersensibilité</b> : fréquents : réactions allergiques cutanées (prurit, urticaire), manifestations pseudo-lupiques (fièvre, frissons, arthralgie)</p>

Rubriques du RCP modifiées	Libellé de l'AMM au 13/08/2010	Dernier rectificatif en date du 14 mars 2012
		parfois associées à des signes pulmonaires, angioedème (voir rubrique 4.4 du RCP).
4.9 Surdosage	Sans objet.	De très rares cas de surdosage ont été rapportés, n'induisant pas de symptômes spécifiques autres que ceux décrits dans la rubrique 4.8 du RCP.