

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
22 mai 2019*nitrofurantoïne***FURADANTINE 50 mg, gélule**

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

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	<b>J01XE01 (Antibactériens à usage systémique : dérivés du nitrofurane)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription Changement d'exploitant</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« 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, <u>lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice-risque ne peut être utilisé par voie orale.</u> »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	21 juillet 1971, validée le 5 février 1998 (Procédure nationale). Rectificatifs notamment de la rubrique du RCP 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » : 04/04/2016 et 05/03/2019	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	J	Antiinfectieux généraux à usage systémique
	J01	Antibactériens à usage systémique
	J01X	Autres antibactériens
	J01XE	Dérivés du nitrofurane
	J01XE01	nitrofurantoïne

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2013.

Cette spécialité était exploitée par le laboratoire MERCK SERONO. Elle sera désormais exploitée par le laboratoire TEVA SANTE.

Pour rappel, la nitrofurantoïne a fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'ANSM en 2011 qui 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<sup>1</sup>. 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**.

En 2014, une persistance du mésusage de la nitrofurantoïne a été signalée dans une utilisation prophylactique des infections urinaires récidivantes, désormais hors AMM, et pendant des durées de prescriptions supérieures à celles autorisées.

De plus, une enquête nationale de pharmacovigilance actualisée courant 2014 a également souligné que le respect d'un traitement de 5-7 jours n'excluait pas des manifestations pulmonaires, hépatiques ou d'hypersensibilité.

Ainsi, des mesures de minimisation de risques ont été réalisées notamment en modifiant le RCP et en adressant une nouvelle lettre aux professionnels de santé<sup>2</sup> afin de :

- clarifier les créneaux d'utilisation et de non-utilisation de la nitrofurantoïne;

<sup>1</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>

<sup>2</sup> ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Furadantine 50 mg gélule (nitrofurantoïne) : Rappels sur le bon usage (indications et durée de traitement). Mars 2014. Disponible en ligne : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Furadantine-R-50-mg-gelule-nitrofurantoine-Rappels-sur-le-bon-usage-indications-et-duree-de-traitement-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

- compléter les risques hépatiques et pulmonaires graves avec des signes évocateurs aspécifiques et une installation insidieuse;
- ajouter une mise en garde sur le mécanisme immuno allergique potentiel ;
- ajout d'un schéma administration optimisé chez l'adulte et l'enfant.

Dans son dernier avis de renouvellement du 08/01/2014<sup>3</sup>, la Commission a considéré que le SMR de FURADANTINE était 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.**

A noter que le libellé de ces nouvelles indications de l'AMM a été modifié en mars 2016 pour simplifier la formulation: « 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** ».

Par conséquent, le laboratoire TEVA SANTE sollicite le renouvellement d'inscription de FURADANTINE 50 mg, gélule sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans de ce libellé d'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 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 du RCP).

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

### 03.2 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

<sup>3</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence sur FURADANTINE. Renouvellement d'inscription du 08/01/2014

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 du RCP)

#### Durée de traitement

5-7 jours.

**Le traitement curatif ne doit pas excéder une durée de plus de 7 jours (voir rubrique 4.4 du RCP).**

#### Mode d'administration

Voie orale.

Avaler les gélules de préférence au cours des repas ».

**A noter les modifications suivantes :**

- le retrait du schéma d'administration de 150 mg par jour chez la femme adulte et
- le nouveau rythme d'administration de 3 prises au lieu de 4 prises quotidiennes chez la petite fille et l'adolescente (cf. tableau en annexe).

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des données de tolérance (deux PSUR couvrant les périodes du 1er mars 2012 au 28 février 2015 et du 1er mars 2015 au 28 février 2018).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe) :

- Rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
  - o Ajout du risque augmenté d'atteintes pulmonaire et hépatique, en cas d'utilisation répétée du traitement, du fait que l'origine immuno-allergique potentiel de ces atteintes;
  - o Rappel de ne pas utiliser la nitrofurantoïne en traitement curatif des cystites pour une durée excédent 7 jours ;
  - o Précision sur le risque d'hépatotoxicité, de cas de décès signalés et une surveillance régulière des patientes.
- Rubrique 4.8 « Effets indésirables » : ajout du risque d'hépatite auto-immune, de vascularite cutanée, de coloration brune des urines, et de néphrite interstitielle à une fréquence indéterminée.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité est estimé à 326 491. La majorité des prescriptions a été réalisée par des médecins généralistes (96%).

Les prescriptions ont été majoritairement réalisées chez des femmes (89%). Parmi ces prescriptions :

- 81 757 (28%) ont été réalisées dans l'indication « *Cystite, sans précision* ».
- 79 226 (23%) dans l'indication « *Autres Affections de l'Appareil Urinaire, siège non précisé* ».
- 53 074 (17%) dans l'indication « *Cystite aiguë* ».

Les durées de prescriptions ont été comprises entre 5 et 7 jours pour environ 80% des prescriptions.

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; ce qui n'est pas conforme aux recommandations actuelles d'utilisation de la nitrofurantoïne. Cependant, des durées de prescriptions supérieures à celles recommandées par l'AMM (5 à 7 jours) sont mieux respectées qu'en 2013.

## 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<sup>2,4</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 08/01/2014, la place de FURADANTINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

**La Commission rappelle que, 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 de la cystite simple et en prophylactique des infections urinaires récidivantes (traitements continus ou intermittents).**

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

Selon les recommandations de la SPILF de 2017, elle est une option recommandée dans les situations suivantes :

- 1<sup>er</sup> choix en cas de cystite à risque de complication en antibiothérapie initiale probabiliste si le traitement ne peut être différé de 24-48h ;
- 3<sup>ème</sup> choix en cas de cystite à risque de complication après documentation microbiologique (après l'amoxicilline et la pivmécillinam) ;
- 5<sup>e</sup> choix en cas de colonisation urinaire gravidique ;
- 3<sup>e</sup> choix (après l'amoxicilline et la triméthoprimine) en cas de cystite gravidique, en cas d'échec ou de résistance aux antibiotiques de 1<sup>ère</sup> ligne qui sont la fosfomycine-trométamol et la pivmécillinam.

---

<sup>4</sup> Le comité des référentiels de la SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Actualisation 2017. Disponible en ligne : [http://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-communautaires-maj2017\\_-n.html](http://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-communautaires-maj2017_-n.html)

## 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 08/01/2014 n'ont pas à être modifiées.

### 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 à **risque de complication** 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FURADANTINE est important dans l'indication et la posologie de l'AMM « 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 ».

### 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM « 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 ».

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

#### ▶ 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 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 300 mg/jour (6 gélules/jour) pendant 5 jours (soit 30 gélules) et la petite fille à partir de l'âge de 6 ans et l'adolescente nécessitant moins de 21 gélules.

**La Commission rappelle qu'elle 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.**

#### ▶ Autre demande

Malgré des données de prescription montrant une amélioration du respect de l'indication de l'AMM, une utilisation hors AMM reste persistante chez l'homme ou dans des indications différentes de la cystite aiguë. Ainsi, **la Commission rappelle l'importance du bon usage de FURADANTINE dans l'indication de l'AMM.**

RCP en vigueur en juillet 2013	RCP en vigueur au 05/03/2019
<p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <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><del>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.</del></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>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>FURADANTINE® 50 mg, gélule est indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, <b>l'adolescente et la petite fille à partir de l'âge de 6 ans</b>, 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 <b>incluant une information sur l'utilisation de cet antibiotique en traitement probabiliste</b> (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).</p> <p><b>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</b></p>
<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p><b>Posologie</b> <u>Femme adulte</u> <del>150 mg</del> 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>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p><b>Posologie</b> <u>Femme adulte</u> 300 mg (6 gélules) par jour, en 3 prises journalières.</p> <p><u>Petite fille à partir de l'âge de 6 ans et adolescente</u> 5 à 7 mg/kg/jour, en 3 prises journalières, sans dépasser la posologie de l'adulte.</p> <p><u>Insuffisant rénal</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; 45 ml/mn) chez lesquelles la nitrofurantoïne est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p><b>Durée de traitement</b> 5-7 jours. <b>Le traitement curatif ne doit pas excéder une durée de plus de 7 jours (voir</b></p>

<p><b>Mode d'administration</b> Voie orale. Avaler les gélules de préférence au cours des repas.</p>	<p>rubrique 4.4).</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> <li>• insuffisance rénale (<del>clairance de la créatinine &lt; 60 ml/mn</del>);</li> <li>• <del>traitement prolongé continu ou intermittent par la nitrofurantoïne</del>;</li> <li>• déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) ;</li> <li>• chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coéliquaue),</li> <li>• chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.</li> </ul>	<p><b>4.3 Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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) ;</li> <li>• Insuffisance rénale (TFGe inférieur à 45 ml/mn) ;</li> <li>• Traitement prophylactique (continu ou intermittent) par la nitrofurantoïne (voir rubriques 4.4 et 4.8) ;</li> <li>• Traitement curatif prolongé par la nitrofurantoïne (voir rubriques 4.4 et 4.8) ;</li> <li>• Déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) ;</li> <li>• Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coéliquaue) ;</li> <li>• Chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.</li> </ul>
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des effets indésirables graves à type d'atteintes pulmonaires (fibroses, pneumopathies interstitielles), d'atteintes hépatiques (hépatites cytolitiques, 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> </ul>	<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des effets indésirables graves à type d'atteintes pulmonaires (fibroses, pneumopathies interstitielles), d'atteintes hépatiques (hépatites cytolitiques, 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).</li> <li>• 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. <b>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.</b></li> <li>• 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</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <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> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une utilisation de la nitrofurantoïne en probabiliste 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> </ul>	<p>atteintes. Par conséquent, un interrogatoire approfondi avant de débiter 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 nitrofurantoïne doit imposer une surveillance renforcée.</p> <p>Au vu de ces risques, il importe que les recommandations suivantes soient respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement curatif des infections urinaires par nitrofurantoïne ne doit être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice-risque :</li> </ul> <p>Le traitement curatif par nitrofurantoïne sera débuté après documentation microbiologique de l'épisode en cours (examen cyto bactériologique des urines) (voir rubrique 4.1).</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il convient de ne pas utiliser la nitrofurantoïne en traitement curatif des cystites pour une durée excédant 7 jours.</li> <li>• 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).</li> </ul> <p><b>Hépatotoxicité</b>  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.</p> <p><b>Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité</b>  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.</p>
--	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Chez la petite fille et l'adolescente</u> 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 soit la même que chez la femme adulte et que le profil de sécurité d'emploi ne soit pas différent.</li> <li>• Le traitement par nitrofurantoïne n'est pas adapté aux infections urinaires chez l'homme.</li> <li>• <del>Au cours du traitement, les urines prennent souvent une coloration brunâtre.</del></li> <li>• Ce médicament contient du lactose. <del>Son utilisation est déconseillée chez</del> les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase <del>de Lapp</del> ou un syndrome de malabsorption du glucose <del>ou</del> du galactose (maladies héréditaires rares).</li> <li>• Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. 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 coeliaque.</li> </ul>	<p><b>Population pédiatrique</b> 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.</p> <p><b>La prise de gélule est contre-indiquée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route.</b></p> <p><b>Excipients à effet notoire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit <b>total</b> en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose <b>et</b> du galactose (maladies héréditaires rares) <b>ne doivent pas prendre ce médicament.</b></li> <li>• Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. 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 coeliaque.</li> </ul>
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><b><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b> 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).</p> <p><i>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :</i> 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.</p>	<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><b><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b> 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).</p> <p><i>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :</i> 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.</p>
<p><b>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</b></p> <p><b><u>Grossesse</u></b> Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En</p>	<p><b>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</b></p> <p><b><u>Grossesse</u></b> Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En</p>

<p>l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.</p> <p>En clinique, l'utilisation de la nitrofurantoïne au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.</p> <p>En conséquence, l'utilisation de la nitrofurantoïne ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p> <p><b>Allaitement</b> L'allaitement est possible si l'enfant a plus d'un mois et en l'absence de déficit en G6PD (risque d'hémolyse).</p>	<p>l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.</p> <p>En clinique, l'utilisation de la nitrofurantoïne au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.</p> <p>En conséquence, l'utilisation de la nitrofurantoïne ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p> <p><b>Allaitement</b> L'allaitement est possible si l'enfant a plus d'un mois et en l'absence de déficit en G6PD (risque d'hémolyse).</p>
<p><b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></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>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></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).</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> <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> </ul>	<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p> <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>), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p><b>Affections gastro-intestinales</b> : fréquents : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, atténués par la prise simultanée de nourriture.</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> : rares : rashes cutanés, urticaires, dermatites exfoliatrices, érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson.</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neurologiques</b> : 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).</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 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 du RCP).</li> <li>• <b>Hématologiques</b> : rares : leucopénie, thrombopénie.</li> <li>• <b>Hypersensibilité</b> : fréquents : réactions allergiques cutanées (prurit, urticaire), manifestations pseudo-lupiques (fièvre, frissons, arthralgie) parfois associées à des signes pulmonaires, angioedème (voir rubrique 4.4 du RCP).</li> </ul>	<p><b>Affections du système nerveux</b> : 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).</p> <p><b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</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).</p> <p><b>Affections hépatobiliaires</b> : 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). <b>Fréquence indéterminée : hépatite auto-immune.</b></p> <p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> : rares : leucopénie, thrombopénie.</p> <p><b>Affections du système immunitaire</b> : fréquents : réactions allergiques cutanées (prurit, urticaire), manifestations pseudo-lupiques (fièvre, frissons, arthralgie) parfois associées à des signes pulmonaires, angioedème (voir rubrique 4.4). <b>Fréquence indéterminée : vascularite cutanée.</b></p> <p><b>Affection du rein et des voies urinaires</b> : fréquence indéterminée : coloration brune des urines, <b>néphrite interstitielle.</b></p> <p><b><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></b>  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 : <a href="http://www.signalement-sante.gouv.fr">www.signalement-sante.gouv.fr</a>.</p>
<p><b>4.9 Surdosage</b>  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.</p>	<p><b>4.9 Surdosage</b>  De très rares cas de surdosage ont été rapportés, n'induisant pas de symptômes spécifiques autres que ceux décrits dans la rubrique 4.8.</p>