

**MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

**MacroBID<sup>®</sup>**

(macrocristaux/monohydrate de nitrofurantoïne)  
capsules

*Essai de dissolution n° 2 USP*

(100 mg)

**Antibactérien des voies urinaires**

**DATE DE PRÉPARATION :**  
**le 16 février 2010**

**Warner Chilcott Canada Co.**  
**Toronto, Ontario, M5W 3N7**

N° de contrôle : 136545

## **NOM DU MÉDICAMENT** **MacroBID®**

(macrocristaux/monohydrate de nitrofurantoïne)  
capsules

*Essai de dissolution n° 2 USP*

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Antibactérien des voies urinaires

### **ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

La nitrofurantoïne est réduite par les flavoprotéines bactériennes en intermédiaires réactifs qui inactivent ou altèrent les protéines ribosomiques bactériennes et autres macromolécules. Du fait de ces inactivations, les processus biochimiques vitaux de la synthèse protéinique, du métabolisme énergétique aérobie, de la synthèse de l'ADN et de l'ARN, et de la synthèse de la paroi cellulaire, sont inhibés. La nature très générale de ce mode d'action peut expliquer le manque de résistance bactérienne acquise à la nitrofurantoïne, car les mutations multiples et simultanées nécessaires des macromolécules cibles seraient probablement létales pour les bactéries.

Chaque capsule de MacroBID contient deux formes de nitrofurantoïne. Vingt-cinq pour cent sont de la nitrofurantoïne macrocristalline dont la dissolution et l'absorption sont plus lentes que celles du monohydrate de nitrofurantoïne qui constitue les 75 % restants, contenus dans un mélange de poudres qui au contact des fluides gastriques et intestinaux forme une substance gélatineuse qui libère graduellement la nitrofurantoïne.

Après une dose unique de 100 mg, l'étendue et le taux de l'excrétion de la nitrofurantoïne dans l'urine sont similaires pour les capsules de 100 mg de MacroBID et pour les capsules de 50 mg ou 100 mg de Macrochantin (macrocristaux de nitrofurantoïne). La biodisponibilité de la nitrofurantoïne peut être accrue d'autant que 40 % quand MacroBID est administré avec des aliments. Environ 20-25 % d'une dose unique de MacroBID se retrouvent inchangés dans l'urine au cours de 24 heures et les concentrations médicamenteuses inhibitrices de la croissance bactérienne sont atteintes ou dépassées dans l'urine. Les concentrations plasmatiques atteintes avec MacroBID ne dépassent généralement pas 1 µg/mL, et ne sont pas considérées systématiquement thérapeutiques.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

MacroBID est indiqué dans le traitement des infections aiguës non compliquées des voies urinaires, la cystite p. ex., quand elles sont dues à des souches sensibles d'*Escherichia coli* et de *Staphylococcus saprophyticus*.

MacroBID n'est pas indiqué pour le traitement d'abcès cortico-rénaux ou périnéphrétiques associés.

MacroBID n'est pas indiqué pour le traitement de toute infection systémique ou d'une prostatite.

## CONTRE-INDICATIONS

L'anurie, l'oligurie, ou une insuffisance significative de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 60 mL par minute ou élévation cliniquement significative de la créatinine sérique) sont des contre-indications au traitement avec ce médicament. Le traitement de ce type de patient comporte un risque accru de toxicité du fait de l'élimination déficiente du médicament. Pour la même raison, ce médicament est beaucoup moins efficace dans ces conditions.

Le médicament est contre-indiqué chez les patientes enceintes à terme durant le travail et l'accouchement, ou quand le début du travail est imminent, et chez les nourrissons de moins d'un mois, du fait de la possibilité d'anémie hémolytique du fœtus ou du nouveau-né due à l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques des érythrocytes (instabilité du glutathion).

Le traitement avec les capsules de MacroBID est également contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la nitrofurantoïne.

## MISES EN GARDE

**Des réactions pulmonaires aiguës, subaiguës ou chroniques ont été observées chez les patients traités avec des produits à base de nitrofurantoïne (VOIR EFFETS SECONDAIRES). Si ces réactions se présentent, l'administration du médicament doit être interrompue et des mesures appropriées doivent être prises. Certains rapports ont mentionné que les réactions pulmonaires étaient une cause contribuant à la mortalité.**

**Des réactions pulmonaires chroniques (pneumonie interstitielle diffuse ou fibrose pulmonaire, ou les deux) peuvent se développer insidieusement. Ces réactions se produisent rarement et en général chez des patients recevant un traitement de six mois ou plus. Le suivi étroit de la condition pulmonaire des patients après un traitement à long terme est justifié et implique l'évaluation des avantages du traitement par rapport aux risques éventuels (VOIR EFFETS SECONDAIRES).**

Les réactions hépatiques, incluant l'hépatite, la nécrose hépatique, l'ictère cholestatique et l'hépatite chronique active, se produisent rarement. Des cas de mortalité ont été rapportés. Le début de l'hépatite chronique peut être insidieux, et les patients doivent être surveillés périodiquement pour déceler tout changement dans la fonction hépatique. Si l'hépatite se produit, l'administration du médicament devra être interrompue immédiatement et des mesures appropriées devront être prises.

La neuropathie périphérique (y compris la névrite optique), susceptible de se produire lors du traitement à la nitrofurantoïne, peut s'aggraver ou devenir irréversible. Des cas de mortalité ont été rapportés. Des conditions prédisposantes telles qu'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 60 mL par minute ou élévation cliniquement significative de la créatinine sérique), anémie, diabète sucré, déséquilibre électrolytique, carence en vitamine B, et maladie débilitante, peuvent accroître cette éventualité. Les patients recevant un traitement à long terme devront être surveillés périodiquement afin de déceler les changements éventuels dans la fonction rénale. En cas d'engourdissement ou de picotements, interrompre l'administration du médicament.

Des cas d'anémie hémolytique, du type imputable à une sensibilité à la primaquine, ont été causés par la nitrofurantoïne. L'hémolyse semble être reliée à un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase dans les globules rouges des patients atteints. Cette déficience se trouve chez 10 % des Noirs et un petit pourcentage des groupes ethniques d'origine méditerranéenne et du Proche-Orient. Tout signe d'hémolyse est un indice pour interrompre l'administration du médicament. L'hémolyse cesse quand le médicament est retiré.

*Pseudomonas* est l'organisme le plus communément impliqué dans la surinfection chez les patients traités à la nitrofurantoïne.

### **Carcinogénèse, mutagénèse et altération de la fécondité :**

On a constaté une activité carcinogène imputable à la nitrofurantoïne chez les souris femelles B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>, comme l'atteste l'incidence accrue d'adénomes tubulaires, de tumeurs bénignes mixtes, et de folliculomes de l'ovaire. Chez les rats mâles F344/N, on a constaté l'incidence accrue de néoplasmes inhabituels de la cellule tubulaire rénale, d'ostéosarcomes, et de néoplasmes du tissu sous-cutané. Dans une étude concernant l'administration de trois injections sous-cutanées de 75 mg/kg de nitrofurantoïne à des souris gravides, on a constaté la présence d'adénomes papillaires pulmonaires, dans la génération F<sub>1</sub>.

La nitrofurantoïne ne s'est pas avérée carcinogène quand administrée à des rates Holtzman pendant 44,5 semaines, ou à des rates Sprague-Dawley pendant 75 semaines. Deux recherches chronobiologiques effectuées sur des rats Sprague-Dawley mâles et femelles et deux recherches chronobiologiques sur des souris Swiss et des souris BDF<sub>1</sub> n'ont révélé aucune preuve de pouvoir carcinogène.

La nitrofurantoïne a démontré un potentiel mutagène dans une variété d'études de laboratoire effectuées *in vitro* avec des cellules mammaliennes et non mammaliennes exposées à des concentrations thérapeutiquement réalisables et plus fortes. Des mutations ponctuelles et éventuellement des mutations d'autres types ont été observées dans les bactéries, la levure et le fungus. Des altérations de l'ADN ou l'inhibition de la synthèse de l'ADN ont été produites dans des fibroblastes et des lymphocytes humains, ainsi que dans des fibroblastes ovariens et pulmonaires de hamsters chinois.

Des tests *in vivo* effectués sur des rongeurs, en ayant recours à une vaste gamme de doses, ont démontré un potentiel similaire. Des altérations de l'ADN, au foie, aux poumons, à la rate et aux reins furent observées chez le rat (test d'éluion alcaline), dans les érythrocytes jeunes (test du micronucléus chez le rat) et le sperme (test-H chez la souris). Certains résultats de tests, comme le test de létalité récessive liée au sexe chez la drosophile après administration de nitrofurantoïne par alimentation ou injection, furent négatifs.

La signification des observations sur le pouvoir carcinogène et mutagène relative à l'utilisation thérapeutique de la nitrofurantoïne chez les humains est inconnue. Du fait de la toxicité potentielle de la nitrofurantoïne quand utilisée pour un traitement à long terme, les avantages d'un tel traitement devraient être évalués par rapport à ses risques éventuels. (Voir section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour instructions d'ordonnance.)

L'administration de fortes doses de nitrofurantoïne à des rats a causé un arrêt spermatogène temporaire, réversible après interruption de l'administration. Des doses de 10 mg/kg/jour ou plus, administrées à des sujets mâles humains en bonne santé, sont susceptibles, dans certains cas imprévisibles, de produire un arrêt spermatogène léger ou modéré avec diminution de la numération des spermatozoïdes.

## PRÉCAUTIONS

### **Interactions médicamenteuses :**

L'administration concomitante d'antiacides contenant du trisilicate de magnésium et de nitrofurantoïne réduit le taux et l'importance de l'absorption. Le mécanisme de cette interaction s'explique probablement par l'adsorption du médicament par le trisilicate de magnésium. La nitrofurantoïne ne doit pas être administrée avec des médicaments pouvant causer une insuffisance rénale. Les médicaments uricosuriques, tels que le probénécide et la sulfapyrazone, sont susceptibles d'inhiber la sécrétion rénale tubulaire de la nitrofurantoïne. L'augmentation des concentrations sériques qui en découle peut accroître la toxicité, et la baisse des concentrations urinaires peut amoindrir l'efficacité du médicament comme antibactérien des voies urinaires.

### **Interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire :**

À la suite d'administration de nitrofurantoïne, une réaction faussement positive de glycosurie peut se produire. Cela a été noté avec les solutions de Benedict et de Fehling, mais non avec le test enzymatique de glucose.

### **Antagonisme antimicrobien :**

L'antagonisme entre la nitrofurantoïne et les antimicrobiens quinolonéïques a été démontré *in vitro*. Bien que la signification clinique de cette constatation soit inconnue, l'administration concomitante de MacroBID et de médicaments quinolonéïques devrait être considérée avec prudence.

### **Grossesse :**

Plusieurs études sur la reproduction effectuées sur des lapins et des rats avec de petits multiples de doses humaines et de concentrations plasmatiques n'ont pas révélé de preuve d'effets généraux sur la reproduction, d'altération de la fécondité ou d'atteinte au fœtus. Toutefois, dans une étude publiée dans laquelle des souris gravides avaient reçu des doses de 250 mg/kg par injection sous-cutanée, sur 3 jours, un retard de développement et une faible incidence de malformations ont été observés. Ces effets ne furent pas observés avec des doses de 100 mg/kg. Dans une autre étude contrôlée dans laquelle des embryons de rats mis en culture furent exposés durant 26 heures à des concentrations de 48 µg/mL, tous furent malformés. Aucun de ceux exposés à des doses de 60 µg/mL de nitrofurantoïne ne survécut.

L'applicabilité de ces constatations aux humains est incertaine. Il n'y eut toutefois aucune étude adéquate, bien contrôlée, chez les femmes enceintes. Bien que les études sur la reproduction animale ne soient pas toujours prédictives de la réponse humaine, ce médicament ne devrait pas être utilisé durant la grossesse, à moins de nécessité évidente.

**Travail et accouchement :**

La nitrofurantoïne ne devrait pas être administrée durant le travail et l'accouchement, ou quand le travail est imminent. (VOIR CONTRE-INDICATIONS)

**Mères allaitant :**

La nitrofurantoïne a été décelée à l'état de traces dans le lait maternel. Elle doit être prescrite avec prudence aux femmes qui allaitent, spécialement si l'on connaît ou soupçonne un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase chez le nourrisson. (VOIR CONTRE-INDICATIONS)

**Utilisation pédiatrique :**

La nitrofurantoïne est contre-indiquée chez les nouveau-nés de moins d'un mois. (VOIR CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

**EFFETS SECONDAIRES**

Au cours d'essais cliniques limités, le profil d'effets secondaires des capsules de 100 mg de MacroBID à raison de 2 doses quotidiennes s'est avéré identique à celui des capsules de 50 mg de Macrodantin à raison de 4 doses quotidiennes.

Les effets indésirables les plus fréquents de MacroBID observés au cours d'essais cliniques et rapportés comme éventuellement ou probablement imputables au médicament sont : nausée (8 %), céphalée (6 %), et flatulence (1,5 %).

Les manifestations cliniques indésirables suivantes ont été rapportées après administration de nitrofurantoïne :

**Respiratoires :**

L'administration de nitrofurantoïne peut entraîner des réactions pulmonaires d'hypersensibilité, chroniques, subaiguës ou aiguës (VOIR MISES EN GARDE). Les réactions pulmonaires chroniques se produisent généralement chez les patients ayant reçu un traitement suivi, de 6 mois ou plus. Malaise, dyspnée d'effort, toux, et altération de la fonction pulmonaire sont des manifestations courantes qui peuvent se produire insidieusement. La présence de pneumonie ou de fibrose interstitielle diffuse ou des deux, constatée à l'examen radiologique et histologique, est également une manifestation courante de la réaction pulmonaire chronique. La fièvre est rarement élevée. La gravité des réactions pulmonaires chroniques et le degré de la résolution semblent être rattachés à la durée du traitement après l'apparition des premiers signes cliniques. La fonction pulmonaire peut être altérée de façon permanente, même après cessation du traitement à la nitrofurantoïne. Le risque est accru lorsque les réactions pulmonaires ne sont pas identifiées au stade précoce.

Dans les réactions pulmonaires subaiguës, la fièvre et l'éosinophilie s'observent moins fréquemment que dans la forme aiguë. Le rétablissement après cessation du traitement peut demander plusieurs mois. Si les symptômes ne sont pas rattachés à la prise du médicament et que l'administration de nitrofurantoïne n'est pas interrompue, ces symptômes sont susceptibles de s'aggraver.

Les réactions aiguës se manifestent fréquemment par : fièvre, frissons, toux, douleur thoracique, dyspnée, infiltration pulmonaire avec consolidation ou épanchement pleural décelé par rayons X, et éosinophilie. Les réactions aiguës se produisent généralement durant la première semaine du traitement et sont réversibles lorsqu'il est interrompu. La résolution est souvent spectaculaire.

Des changements dans l'électrocardiogramme, associés aux réactions pulmonaires, sont susceptibles de se produire.

L'affaissement des alvéoles pulmonaires et la cyanose ont été rarement rapportés.

### **Gastro-intestinales :**

Diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale, constipation, vomissement, sialadénite, pancréatite.

La colite pseudo-membraneuse, y compris celle due à une prolifération de *Clostridium difficile*, a été rapportée à de rares occasions avec l'utilisation de nitrofurantoïne.

### **Hépatiques :**

Les réactions hépatiques, y compris hépatite, ictère cholestatique, hépatite chronique active, et nécrose hépatique, se produisent rarement. (VOIR MISES EN GARDE)

### **Neurologiques :**

Neuropathie périphérique, y compris névrite optique. (VOIR MISES EN GARDE)

Étourdissement, somnolence, amblyopie, asthénie, vertiges et nystagmus ont également été rapportés avec l'administration de nitrofurantoïne.

L'hypertension intracrânienne bénigne a rarement été rapportée.

Confusion, dépression, euphorie et réactions psychotiques n'ont été que rarement signalées.

### **Dermatologiques :**

Alopécie.

De rares cas de dermatite exfoliative et d'érythème polymorphe (y compris Syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés.

### **Réactions allergiques :**

Le syndrome lupoïde associé à une réaction pulmonaire à la nitrofurantoïne a été rapporté. On a également signalé : angio-oedème; éruptions maculopapuleuses, érythémateuses ou eczémateuses; prurit; urticaire; anaphylaxie; arthralgie; myalgie; fièvre médicamenteuse; frissons et malaise.

## Hématologiques :

Des cas d'anémie par carence de glucose-6-phosphate-déshydrogénase (VOIR MISES EN GARDE), d'agranulocytose, leucopénie, granulocytopénie, anémie hémolytique, thrombocytopénie, anémie mégalo-blastique, et éosinophilie ont été observés. Dans la plupart des cas, ces altérations hématologiques ont disparu après cessation du traitement. L'anémie aplastique n'a été que rarement rapportée.

## Divers :

Comme avec d'autres agents antimicrobiens, des surinfections par des organismes résistants, *Pseudomonas* ou *Candida*, p. ex., peuvent se produire avec l'administration de nitrofurantoïne. Les surinfections se sont limitées aux voies génito-urinaires.

Accroissement de l'AST (transaminase glutamique oxalo-acétique sérique) et de l'ALT (transaminase glutamique pyruvique sérique), diminution de l'hémoglobine et accroissement du phosphore sérique.

La nitrofurantoïne peut causer une coloration rouille ou brunâtre de l'urine. La signification clinique n'est pas connue.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les quelques cas de surdosage aigu de nitrofurantoïne n'ont causé qu'un seul symptôme spécifique : le vomissement. Si celui-ci ne se produit pas rapidement après une dose excessive, il est recommandé de le provoquer. Il n'existe pas d'antidote spécifique à la nitrofurantoïne, mais un apport élevé de liquide doit être maintenu afin d'activer l'excrétion urinaire du médicament. Celui-ci est dialysable.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

Une capsule de 100 mg de MacroBID deux fois par jour pendant 7 jours (maximum de 200 mg/jour).

Les capsules de MacroBID devraient être prises toutes les 12 heures avec des aliments ou du lait pour minimiser l'irritation gastrique.

Le traitement des infections aiguës des voies urinaires doit être poursuivi pendant 7 jours, ou au moins 3 jours après que la stérilité de l'urine ait été obtenue. Une infection persistante indique la nécessité d'une réévaluation.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

#### Nom propre

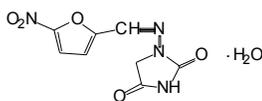
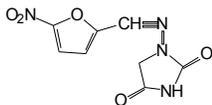
Macrocristaux de  
nitrofurantoïne

Monohydrate de  
nitrofurantoïne

**Nom chimique**

1-[[[(5-nitro-2-furanyl)  
méthylène]amino] -2,4  
imidazolidinedione

1-[[[(5-nitro-2-furanyl)  
méthylène]amino] -2,4  
monohydrate  
imidazolidinedione

**Formule structurale****Formule moléculaire**

$C_8H_6N_4O_5$

$C_8H_6N_4O_5 \cdot H_2O$

**Poids moléculaire**

238,16

256,17

**Description**

Chaque gélule de MacroBID de 100 mg contient l'équivalent de 100 mg de nitrofurantoïne sous forme de macrocristaux et de monohydrate de nitrofurantoïne. La nitrofurantoïne est un composé cristallin jaune, stable, inodore, très légèrement soluble dans l'eau et l'alcool et soluble dans le diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde. L'hydrosolubilité de la nitrofurantoïne est fonction du pH et de la température. La nitrofurantoïne fond et se décompose à 270°-272°C.

**Composition**

Chaque capsule contient les ingrédients inactifs suivants : carbomère 934P, amidon de maïs, sucre compressible, Jaune D & C n° 10, encre grise comestible, Bleu FD & C n° 1, Rouge FD & C n° 40, gélatine, lactose, stéarate de magnésium, povidone, talc et bioxyde de titane.

**Conservation**

Garder à température ambiante contrôlée (20°C à 25°C).

**PRÉSENTATION**

MacroBID est présenté en capsules opaques noires et jaunes de 100 mg, pour administration orale, portant la mention «Macrobid» imprimée sur la partie noire et «Norwich Eaton» sur la partie jaune, en flacons de 100.

**RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

Avant de prendre MacroBID, les patients devront être informés comme suit : (VOIR PRÉCAUTIONS)

1. Prendre MacroBID avec des aliments (de préférence au petit déjeuner et au dîner) pour améliorer la tolérance et stimuler l'absorption du médicament.

2. Suivre intégralement le traitement, et consulter le médecin traitant si des symptômes insolites se manifestent durant ledit traitement.
3. Ne pas utiliser de préparations antiacides contenant du trisilicate de magnésium durant l'administration du MacroBID.
4. Avec certains comprimés pour test d'hyperglycémie, des résultats faussement positifs peuvent être constatés durant l'administration du MacroBID.

## MICROBIOLOGIE

L'activité antibactérienne *in vitro* de la nitrofurantoïne contre des isolats cliniques figurent ci-dessous.

Organisme (# de souches testées)	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)		
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Gamme
<i>Citrobacter freundii</i> (97)	32	32	16 - >128
<i>Enterobacter aerogenes</i> (75)	64	128	32 - 128
<i>Enterobacter cloacae</i> (135)	64	128	4 - 128
<i>Escherichia coli</i> (1792)	16	32	8 - 128
<i>Klebsiella oxytoca</i> (52)	32	64	≤16 - >128
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (410)	64	128	32 - >128
<i>Staphylococcus aureus</i> (84)	16	32	16 - 32
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (25)	16	16	8 - 32
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (25)	16	16	8 - 32
<i>Enterococcus faecalis</i> (598)	16	16	8 - 64

La nitrofurantoïne n'agit pas sur la plupart des souches de l'espèce *Proteus* ou de l'espèce *Serratia*. Elle n'a aucun effet sur l'espèce *Pseudomonas*.

La nitrofurantoïne est bactéricide dans l'urine à des niveaux équivalant à une ou deux fois la CMI (concentration minimale inhibitrice). La nitrofurantoïne exerce une destruction bactérienne dépendante de la concentration.

L'antagonisme entre la nitrofurantoïne et les antimicrobiens quinolonéïques a été démontré *in vitro*. La signification clinique de cette constatation est inconnue.

Le développement d'une résistance à la nitrofurantoïne n'a pas posé de problème significatif depuis son introduction en 1953. La résistance croisée avec les antibiotiques et les sulfamides n'a pas été observée, et la résistance transmissible est, à l'extrême, un très rare phénomène.

Tests de sensibilité - Les méthodes quantitatives qui demandent la mesure du diamètre des zones donnent les estimations de sensibilité antimicrobienne les plus précises. Un procédé recommandé (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests, Approved Standard: M2-A4, Vol. 10, Number 7, 1990), a recours à un disque contenant 300 mcg de nitrofurantoïne pour tester la sensibilité.

Les rapports du laboratoire devraient être interprétés selon les critères suivants :

Les organismes sensibles produisent des zones de 17 mm ou plus, indiquant que l'organisme testé réagira probablement au traitement.

Les organismes de sensibilité intermédiaire produisent des zones de 15 à 16 mm, indiquant que l'organisme testé peut être ou non considéré sensible.

Les organismes résistants produisent des zones de 14 mm ou moins indiquant qu'un autre traitement devrait être sélectionné.

Alternativement, un isolat bactérien peut être considéré sensible si la CMI pour la nitrofurantoïne ne dépasse pas 32 mcg/mL. Une CMI de 64 mcg/mL indique une sensibilité intermédiaire. Les organismes sont considérés résistants si la CMI est égale ou supérieure à 128 mcg/mL.

Les tests de sensibilité par dilution et diffusion devraient donner des CMI et des diamètres de zone dans les gammes ci-dessous pour les organismes de contrôle de qualité suivants :

Organisme	CMI (mcg/mL)	Gamme de diamètres de zone (mm)
<i>E. Coli</i> (ATCC 25922)	4-16	20-25
<i>S. aureus</i> (ATCC 29213)	8-32	18-22
<i>E. faecalis</i> (ATCC 29212)	4-16	--

## PHARMACOLOGIE

### Humaine

La nitrofurantoïne, administrée par voie orale, est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal et semble être largement distribuée. D'après les taux de récupération urinaire, sa biodisponibilité peut être accrue d'autant que 40 % quand administrée avec des aliments. Dans une étude au cours de laquelle on administra à des sujets adultes mâles en bonne santé une seule capsule de 100 mg de MacroBID avec des aliments, les  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , aire sous la courbe, et  $t_{1/2}$  d'élimination étaient respectivement de 0,6 µg/mL, 5 h et, 1,8 µg/mL x h et 0,8 h, dans le plasma. Dans l'urine, les  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  et  $t_{1/2}$  d'élimination étaient respectivement de 144 µg/mL, 5,1 h et 1,1 h. Les concentrations plasmatiques ne dépassent normalement pas 1 µg/mL après administration thérapeutique de MacroBID à des sujets dont la fonction rénale est normale. Des concentrations bien supérieures aux taux plasmatiques ont été constatées dans la bile, le sperme et le rein humain. Environ 20-25 % d'une dose unique de MacroBID se retrouvent dans l'urine et environ 1,5 % du contenu urinaire est métabolisé. Le métabolisme de la nitrofurantoïne et le taux ou l'étendue de son excrétion par d'autres voies chez les êtres humains sont peu connus.

### Animale

Chez des rats Sprague-Dawley, la nitrofurantoïne fut rapidement et complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal et largement distribuée. Après administration

par gavage de 0,5 mg/kg d'une suspension, elle fut excrétée essentiellement dans les fèces (58 %, dont la totalité fut métabolisée) et dans l'urine (35 %, dont les trois quarts furent métabolisés). Une  $C_{max}$  de 0,05 µg/mL fut atteinte à 0,5 h. Ajoutée à l'alimentation, dans des études sur la toxicité à long terme, à des doses moyennes de 96 mg/kg/jour, des concentrations plasmatiques de 0,39 et 1,1 µg/mL furent respectivement enregistrées chez les mâles et les femelles. Les concentrations plasmatiques maximales atteintes chez les rats semblent faibles par rapport à celles atteintes chez les humains.

## TOXICOLOGIE

### Études sur la toxicité chronique et le pouvoir carcinogène

La nitrofurantoïne ne s'est pas avérée carcinogène quand administrée dans l'alimentation à des souris Swiss mâles et femelles à des doses allant respectivement jusqu'à 181 et 224 mg/kg/jour, pendant 22 mois, et à des souris BDF<sub>1</sub> mâles et femelles à des doses (estimées d'après les vérifications historiques de la consommation alimentaire des souris Swiss et B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>) allant respectivement jusqu'à 550 et 560 mg/kg/jour, pendant 24 mois. On a noté un accroissement de la mortalité chez les mâles ayant reçu une dose élevée, et des changements dans le système urinaire et les gonades (augmentation des kystes ovariens et de la dégénérescence/atrophie testiculaire) ont été observés chez les souris Swiss. Aucune lésion néoplasique n'a été attribuée à l'administration de nitrofurantoïne pour l'une ou l'autre souche de souris.

Dans une étude sur la toxicité chronique, la nitrofurantoïne a été administrée pendant deux ans, dans l'alimentation, à des rats Sprague-Dawley mâles et femelles, à des doses allant respectivement jusqu'à 81 et 116 mg/kg/jour. Dans une étude sur le pouvoir carcinogène, la nitrofurantoïne fut administrée pendant 2 ans dans l'alimentation, à des rats Sprague-Dawley mâles et femelles, à des doses allant respectivement jusqu'à 43 et 56 mg/kg/jour. Aucun signe d'action carcinogène ne fut observé dans ces études. Dans les groupes ayant reçu les plus fortes doses, une mortalité accrue, une dégénérescence testiculaire, la fibrose épидидymaire et la fibrose du nerf grand sciatique ont été observées chez les mâles, et une augmentation de l'hyperplasie du cholédoque et de la démyélinisation du nerf grand sciatique a été notée chez les femelles.

Dans une étude poussée sur le pouvoir carcinogène, effectuée par le ministère de la Santé et des Services humains des États-Unis, des rats F344/N reçurent de la nitrofurantoïne dans leur alimentation pendant 2 ans à des doses moyennes équivalant à 59 ou 111 mg/kg/jour pour les mâles et 29 ou 62 mg/kg/jour pour les femelles. De la nitrofurantoïne fut administrée dans l'alimentation, pendant 2 ans, à des souris B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>, en quantités moyennes équivalant à 295 ou 567 mg/kg/jour pour les mâles et 277 ou 577 mg/kg/jour pour les femelles. Des signes d'action tumorigène et carcinogène furent notés.

(VOIR MISES EN GARDE)

### Carcinogénèse, mutagénèse et altération de la fécondité

(VOIR MISES EN GARDE)

### Études générales sur la reproduction

(VOIR PRÉCAUTIONS)

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hailey, F.J. and Glascock, H.W. Jr. Gastrointestinal Tolerance to a New Macrocrystalline Form of Nitrofurantoin: A Collaborative Study. *Current Ther. Res.* 1967 9:600.
2. Sachs, J., Geer, T., Noell, P., Kunn, C.M. Effect of Renal Function on Recovery of Orally Administered Nitrofurantoin. *New Eng. J. Med.* 1968 278:1032-1035.
3. Goff, J.B., Schlegel, J.U., O'Dell, R.M. Urinary Excretion of Nalidixic Acid, Sulfamethizole, and Nitrofurantoin in Patients with Reduced Renal Function. *J. Urol.* 1968 99:371-375.
4. Beutler, E. The Hemolytic Effect of Primaquine and Related Compounds: A Review. *Blood* 1959 14:103-109.
5. Gross, R.T. and Hurwitz, R.E. The Pentose Phosphate Pathway in Human Erythrocytes; Relationship Between the Age of the Subject and Enzyme Activity. *Pediatrics* 1958 22:453-460.
6. Zinkham, W.H. An *in vitro* Abnormality of Glutathione Metabolism in Erythrocytes from Normal Newborns: Mechanism and Clinical Significance. *Pediatrics* 1959 23: 18-32.
7. Burka, E.R., Weaver, Z. III, and Marks, P.A. Clinical Spectrum of Hemolytic Anemia Associated with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Ann. Int. Med.* 1966 4:817-825.
8. Alving, R.S., Kellemeier, R.W., Tarlov, A., Schrier, S., and Carson, P.E. Biochemical and Genetic Aspects of Primaquine Sensitive Hemolytic Anemia. *Ann. Int. Med.* 1958 49:240-248.
9. Conklin, J.D., Hollifield, R.D. A New Method for the Determination of Nitrofurantoin in Urine. *Clin. Chem.* 1965 11:925-931.
10. Conklin, J.D., Hollifield, R.D. A Quantitative Procedure for the Determination of Nitrofurantoin in Whole Blood and Plasma. *Clin. Chem.* 1966 12:690-696.
11. Uesu, C.T. Peripheral Neuropathy Due to Nitrofurantoin: Case Report and Review of the Literature. *Ohio State Med. J.* 1962 58:53-56.
12. Willett, R.W. Peripheral Neuropathy Due to Nitrofurantoin. *Neurology* 1963 13:344-345.
13. Paul, H.E., Hayes, K.J., Paul, M.F., and Borgman, A.R. Laboratory Studies with Nitrofurantoin. Relationship Between Crystal Size, Urinary Excretion in the Rat and Man, and Emesis in Dogs. *J. Pharm. Sci.* 1967 56:882.

14. Conklin, J.D. and Hailey, F.J. Urinary Drug Excretion in Man During Oral Dosage of Different Nitrofurantoin Formulations. *Clin. Pharm. and Therap.* 1969 10:534-539.
15. McOsker, C.C., Pollack, J.A., Andersen, J.A. Inhibition of Bacterial Protein Synthesis by Nitrofurantoin Macrocrystals: An Explanation for the Continued Efficacy of Nitrofurantoin. *Management of Urinary Infections, Internat. Congress and Symposium Series No. 154, Proc. Internat. Consensus Conf. Sponsored by Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc., Montreal, Canada. Nov. 11-12, 1988, ed. Harrison, L.H., Royal Society of Medicine Services Ltd., London, 1990, P. 33-44.*
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests, Approved Standard: M2-A4, Vol. 10, Number 7, 1990.
17. Butler, W.H., Graham, T.C., and Sutton, M.L. Oncogenicity Study of Macroclantoin in Swiss Mice. *Food Chem. Toxicol.* 1990 28(1):49-54.
18. Stitzel, K.A., McConnell, R.F., and Dierckman, T.A. Effects of Nitrofurantoin on the Primary and Secondary Reproductive Organs of Female B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> Mice. *Toxicol. Pathol.* 1989 17(4, Part 2): 774-781.
19. U.S. Department of Health and Human Services (1989). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nitrofurantoin (CAS No. 67-20-9) in F344/N Rats and B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> Mice. National Toxicology Program. Technical Report Series No. 341. NIH Publication No. 89-2597.
20. Bignami, M., *et al.* Non-Disjunction and Crossing-Over Induced by Pharmaceutical Drugs in *Aspergillus nidulans*. *Mut. Res.* 1974 26:159-170.
21. Harnasch, D., and Rudolf, S. Studies on the Induction of Histocompatibility Gene Mutations in Germ Cells of Mice by Chemical Mutagens and/or Virus-Inducing Compounds. *Mut. Res.* 1984 126:279-295.
22. Heddle, J.A., *et al.* The Induction of Micronuclei as a Measure of Genotoxicity. *Mut. Res.* 1983 123: 61-118.
23. Hirsch-Kauffman, M., Herrlich, P., and Schweiger, M. Nitrofurantoin Damages DNA of Human Cells. *Klin. Wschr* 1978 56:405-407.
24. Ishidate, M., Harnois, M.C., and Sofuni, T. A Comparative Analysis of Data on the Clastogenicity of 951 Chemical Substances Tested in Mammalian Cell Cultures. *Mut. Res.* 1988 195:151-213.
25. Obaseiki-Ebor, E.E., and Akerele, J.O. Nitrofurantoin Mutagenicity: Induction of Frameshift Mutations. *Mut. Res.* 1986 175:149-152.
26. Parodi, S., *et al.* Alkaline DNA Fragmentation, DNA Disentanglement Evaluated Viscosimetrically and Sister Chromatid Exchanges, After Treatment *in vivo* with Nitrofurantoin. *Chem. Biol. Interact.* 1983 45:77-94.

27. Russo, P. *et al.* DNA Damage in Liver of Rats Treated with Nitrofurantoin, *Mut. Res.* 1982 105:377-382.
28. Siebert, D., Bayer, U., and Marquardt, H. The Application of Mitotic Gene Conversion in *Saccharomyces cerevisiae* in a Pattern of Four Assays, *in vitro* and *in vivo*, for Mutagenicity Testing. *Mut. Res.* 1979 67:145-156.
29. Shirai, T., and Wang, C.Y. Enhancement of Sister Chromatid Exchange in Chinese Hamster Ovary Cells by Nitrofurans. *Mut. Res.* 1980 79:345-350.
30. Mercado, C. *et al.* Inhibition of T-cell Mitogenesis by Nitrofurans. *Biochem. Pharmacol.* 1991 41(4):503.
31. Nomura, T. *et al.* Induction of Tumors and Malformations in Mice After Prenatal Treatment With Some Antibiotic Drugs. *Med. J. Osaka Univer.* 1984 35(1-2): 13.
32. Greenaway, J.C., *et al.* On the Capacity of Nitroheterocyclic Compounds to Elicit an Unusual Axial Symmetry in Cultured Rat Embryos. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 1986 82(2): 307.
33. Shah, S. and Greenwood, D. Interactions between antibacterial agents of the quinolone group and nitrofurantoin. *J. Antimicrob. Chemother.* 21(1):41-48 Jan. 1988.