

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nifurantin® 100 mg
überzogene Tablette

Nifurettin® 20 mg
überzogene Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Nitrofurantoin-Monohydrat

1 Tablette Nifurantin® 100 mg enthält 107,52 mg Nitrofurantoin-Monohydrat, entsprechend 100 mg Nitrofurantoin.

1 Tablette Nifurettin® enthält 21,5 mg Nitrofurantoin-Monohydrat, entsprechend 20 mg Nitrofurantoin.

Sonstige Bestandteile: Lactose, Glucose und Sucrose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tabletten zum Einnehmen, gelb gefärbt, rund.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nifurantin® 100 mg und Nifurettin® sind zur Behandlung der folgenden Infektion, die durch Nitrofurantoin-empfindliche Erreger verursacht werden, angezeigt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1):

- Akute, unkomplizierte Zystitis der Frau

Für die folgenden Anwendungen dürfen Nifurantin® 100 mg und Nifurettin® nur verabreicht werden, wenn risikoärmere Antibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4):

- Suppressivtherapie chronisch-obstruktiver Harnwegsinfektionen bei Patienten mit angeborener oder erworbener Abflussbehinderung der Harnwege.
- Reinfektionsprophylaxe chronisch rezidivierender ascendierender Harnwegsinfektionen.

Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Einsatz antibakteriell wirksamer Substanzen sind zu beachten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach der Art der Behandlung. Wegen des geringen Wirkstoffgehaltes sind Nifurettin® besonders zur Anwendung bei Kindern geeignet.

Die Einnahme von Nifurantin® 100 mg und Nifurettin® erfolgt während oder nach einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit.

Hinweise:

Nifurantin® 100 mg und Nifurettin® sind glutenfrei.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Nitrofurantoin und andere Nitrofurane oder einen der sonstigen Bestandteile
- Niereninsuffizienz jeden Grades
- Oligurie oder Anurie

	Anwendungsdauer	Tagesdosis Nitrofurantoin für Kinder und Erwachsene	Dosierung Nifurantin® 100 mg für Erwachsene
a) Akuttherapie der unkomplizierten Zystitis	5–7 Tage (max. 7 Tage)	5 mg/kg KM	täglich 3 (–4) Tabletten in 3–4 Einzelgaben (alle 8–6 Stunden)
b) intermittierende Therapie (Suppressivtherapie)	2–3 × 14 Tage, mit 14-tägigen Pausen (max. 3 Monate)	2–3 mg/kg KM	täglich 1–2 Tabletten in 1–2 Einzelgaben
c) Rezidivtherapie (Reinfektionsprophylaxe)	max. 6 Monate (siehe Abschnitt 4.4)	1,2 mg/kg KM	abends 1 Tablette, nach dem letzten Wasserlassen mit etwas Flüssigkeit

- pathologische Leberenzymwerte
- Mangel an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (Symptom: hämolytische Anämie)
- Polyneuropathien
- Schwangerschaft im letzten Trimenon
- Frühgeborene und Säuglinge bis zum 3. Lebensmonat (wegen Gefahr der hämolytischen Anämie)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unter der Anwendung von Nitrofurantoin wurden akute, subakute oder chronische Lungenreaktionen, wie interstitielle Pneumonie, bis hin zu tödlich verlaufenden Lungenfibrosen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Beim Auftreten von Lungenreaktionen wie z. B. Atemnot, Husten, Lungeninfiltrationen und Fieber, ist die Therapie sofort abzubrechen und es sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden wird empfohlen. Es darf kein Re-expositionsversuch durchgeführt werden.

Chronische Lungenreaktionen (diffuse interstitielle Pneumonitiden sowie zum Teil tödlich verlaufende Lungenfibrosen) können sich schleichend entwickeln. Die Häufigkeit und Schwere dieser Reaktionen nimmt mit der Dauer der Anwendung zu.

Diese seltenen Reaktionen traten meist bei Patienten unter Langzeittherapie mit Nitrofurantoin über mehr als 6 Monate auf. Es wurde aber auch von Fällen bei kürzerer Anwendungsdauer oder bei intermittierender Anwendung berichtet.

Je früher diese Reaktionen erkannt und behandelt werden, desto eher sind diese reversibel. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sich ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lungenreaktion wie Atembeschwerden/Atemnot, Husten und Schmerzen im Brustkorb entwickeln. Nitrofurantoin darf daher in der Rezidivtherapie/Prophylaxe nicht länger als 6 Monate angewendet werden.

Nitrofurantoin ist nicht indiziert zur Behandlung von Pyelonephritis, Prostatitis oder irgendeiner systemischen Infektion.

Überwachungsmaßnahmen

Vor Verordnung von Nitrofurantoin sollten Nieren- und Leberfunktion überprüft werden, da bei Störungen dieser Funktionen mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Unter der Therapie mit Nitrofurantoin sind Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten notwendig. Besonders ist zu achten auf Erhöhung der Transaminasen, Nachweis von Antikörpern (SMA, ANA) sowie auf frühzeitige klinische Symptome von Leberschäden. Insbesondere bei längerer Anwendung bis zu 6 Monaten ist eine strikte Überwachung erforderlich.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, können bereits nach einer Einzeldosis auftreten (siehe Abschnitt 4.8) und können lebensbedrohlich sein. In diesen Fällen ist Nitrofurantoin abzusetzen und eine adäquate ärztliche Behandlung erforderlich.

Leberschäden

Unter der Anwendung von Nitrofurantoin wurde über Fälle von Hepatitis, Lebernekrose und tödlichem Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Lebererkrankung (wie Appetitlosigkeit, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder schmerzempfindliches Abdomen) sollte die Behandlung abgesetzt werden. Eine gelbgrüne oder braune Färbung des Urins ist häufig ohne klinische Bedeutung, sollte jedoch ärztlich abgeklärt werden.

Polyneuropathien

Es wurden Fälle von Polyneuropathie einschließlich optischer Neuritis (beruhend auf beobachteten neurologischen Symptomen wie Schmerz, Brennen, sensorische Störungen oder Muskelschwäche, allein oder in Kombination) bei Patienten, die mit Nitrofurantoin behandelt wurden, berichtet. Risikofaktoren wie Niereninsuffizienz, Anämie, Diabetes mellitus, Elektrolyt-Ungleichgewichte und Vitamin B-Mangel können das Auftreten verstärken. Die Behandlung mit Nitrofurantoin sollte bei Patienten, die Neuropathiesymptome entwickeln, einschließlich Schmerz, Brennen, Kribbeln, Benommenheit und/oder Schwäche, sofort abgebrochen werden, um der Entwicklung irreversibler Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit vorbestehender

Nifurantin® 100 mg/Nifuretten



hender Polyneuropathie darf Nitrofurantoin nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwere Hautreaktionen

Unter der Verwendung von Nitrofurantoin wurde über Fälle von schweren Hautreaktionen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, DRESS Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Beim Auftreten solcher Reaktionen ist die Therapie sofort abzubrechen, keinen Reexpositionsversuch durchführen.

Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel/Hämolytische Reaktionen

Hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit Nitrofurantoin wurden bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel berichtet. Bei Anzeichen einer Hämolyse muss die Behandlung abgebrochen werden. Patienten mit bekanntem Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel dürfen Nitrofurantoin nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder

Die Dosierung von Nitrofurantoin richtet sich nach Art der Behandlung und dem Körpergewicht. Nifurantin® 100 mg ist wegen des hohen Wirkstoffgehaltes für Kinder nicht geeignet. Für diese Patienten empfiehlt sich die Gabe von Nifuretten® (20 mg Nitrofurantoin).

Ältere Patienten

Nitrofurantoin darf bei älteren Menschen nur verordnet und angewendet werden, wenn zuvor durch einen Nierenfunktions-test eine Niereninsuffizienz ausgeschlossen wurde und keine Oligurie und Anurie vorliegt (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft und Stillzeit

Im letzten Trimenon ist die Anwendung von Nitrofurantoin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft und in der Stillzeit dürfen Nifurantin® 100 mg/Nifuretten® nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.6).

Kanzerogenität

Aufgrund der vorliegenden Daten zum genotoxischen Profil in vitro und in vivo (siehe Abschnitt 5.3) sollte Nitrofurantoin möglichst nicht dauerhaft angewendet werden, da ein therapeutisch relevantes mutagenes Potenzial derzeit zumindest nicht ausgeschlossen werden kann.

Interaktionen mit Laboruntersuchungen

Die Ergebnisse einiger Laboruntersuchungen, wie z. B. auf Glucose, Harnstoff, alkalische Phosphatase, Bilirubin oder Kreatinin können durch Nitrofurantoin falsch erhöht sein.

Patienten mit Zucker-Intoleranzen

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Fructose-Intoleranz oder Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Nifurantin® 100 mg/Nifuretten® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Durch gleichzeitige Gabe von Antazida auf der Basis von Magnesium- oder Aluminiumsalzen sowie von Metoclopramid kann die Resorption von Nitrofurantoin vermindert werden.

Atropin und Propanthelin verzögern die Resorption und Elimination, erhöhen aber die Bioverfügbarkeit und die Wiederauffindungsrate im Harn. Harnalkalisierende Stoffe vermindern, harnansäuernde Mittel erhöhen die Wirksamkeit von Nitrofurantoin. Probenecid und Sulfipyrazon führen durch Hemmung der Nitrofurantoinausscheidung zu einer Kumulation des Nitrofurantoin.

In vitro antagonisiert Nitrofurantoin die Wirksamkeit von Chinolonen. Eine gleichzeitige Gabe von Nitrofurantoin und Chinolonen sollte deshalb vermieden werden.

Da Nitrofurantoin möglicherweise mit Phenytoin interagiert, ist eine Kontrolle des Phenytoinspiegels erforderlich.

Orale Arzneimittel, insbesondere Kontrazeptiva

Die Anwendung von Nitrofurantoin kann zu Erbrechen und Durchfall führen (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall kann die Wirksamkeit anderer eingenommener Arzneimittel, wie z. B. oraler Kontrazeptiva, beeinträchtigt werden. Bei Durchfall und Erbrechen sollten zur Empfängnisverhütung während und einen Monat nach der Behandlung zusätzlich ergänzende (nicht hormonelle), empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Nitrofurantoin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Die Anwendung in der Schwangerschaft ist während des letzten Trimenon kontraindiziert (Gefahr der hämolytischen Anämie beim Neugeborenen, siehe Abschnitt 4.3).

In den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft und in der Stillzeit dürfen Nifurantin® 100 mg/Nifuretten® nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Unter der Einnahme von Nitrofurantoin kann es zu einer reversiblen Hemmung der Spermatogenese kommen (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch Nebenwirkungen wie Schwindel, Ataxie oder Nystagmus (siehe Abschnitt 4.8) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinflusst werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Siehe Tabelle auf Seite 3 und Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bei Überdosierung oder individueller Überempfindlichkeit gegenüber Nitrofurantoin können verstärkte Nebenwirkungen, besonders Erbrechen, auftreten.

Therapie von Intoxikationen

Bei Aufnahme toxischer Mengen wird eine primäre Giftelimination empfohlen. Über die Art der Giftentfernung sollte nach Absprache mit einer Giftinformationszentrale entschieden werden. Alkalisierung des Urins fördert die Ausscheidung; Hämodialyse ist möglich. Die weitere Behandlung ist symptomatisch durchzuführen, bei polyneuritischen Beschwerden ist Vitamin B6 sinnvoll. Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sowie des Blutbildes sind empfehlenswert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Nitrofurantoin ist ein Harnwegstherapeutikum aus der Gruppe der Nitrofurane.

ATC-Code

J01XE01

Wirkungsweise

Nitrofurantoin hat keine eigene antimikrobielle Aktivität. Es wird von bakteriellen Nitroreduktasen zur aktiven Verbindung metabolisiert. Die Reduktionsmetaboliten führen durch Adduktbildung mit der DNS zu teilweise deletären Strangbrüchen bzw. hemmen zahlreiche Stoffwechselaktivitäten durch Elektronenentzug.

Resistenzmechanismen

Die Resistenzmechanismen gegen Nitrofurantoin sind nur ansatzweise erforscht. Experimentelle Hinweise in resistenten *Escherichia coli*-Isolaten deuten

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Unbekannte Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
					Super-Infektionen durch Pseudomonas- oder Candida-Spezies (auf den Urogenitaltrakt begrenzt)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
				Blutbildveränderungen (z. B. Eosinophilie, Thrombozytopenie, Agranulozytose und Neutropenie, Panzytopenie, akute hämolytische Anämie, siehe Abschnitt 4.4)	Megaloblastäre Anämie
Erkrankungen des Immunsystems					
				Autoimmunreaktionen (sog. Lupus-ähnliche Syndrome, „lupus-like syndromes“, mit Symptomen wie Exanthem, Arthralgie und Fieber); anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)	
Psychiatrische Erkrankungen					
			Verwirrtheit, Depression, Euphorie und psychotische Reaktionen		
Erkrankungen des Nervensystems					
Schwindel; Ataxie; Nystagmus	Kopfschmerzen*			periphere Polyneuropathien (inkl. optische Neuritis) mit den Symptomen Parästhesie und Sensibilitätsminderung (siehe Abschnitt 4.4)	Erhöhung des intrakraniellen Drucks
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	Lungenreaktionen: allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie, Pleuritis, Atemnot, Husten und Brustkorbschmerz (siehe Abschnitt 4.4)			Lungenfibrose (siehe Abschnitt 4.4), Asthmaanfälle	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes					
	gastrointestinale Beschwerden* (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen)		Diarrhoe*	Pankreatitis infolge Reexposition, Parotitis	
Leber- und Gallenerkrankungen					
		Leberreaktionen: reversible Cholestase bis zur chronisch aktiven oder granulomatösen Hepatitis, Anstieg der Transaminasen			Lebernekrosen mit tödlichem Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
allergische Reaktionen: Arzneimittelfieber, Pruritus, urtikarielle Hautveränderungen, angioneurotisches Ödem				Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), transitorische Alopezie	DRESS-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Nifurantin® 100 mg/Nifuretten



Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Unbekannte Häufigkeit
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege					
				Kristallurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
				reversible Hemmung der Spermatogenese	

* besonders zu Therapiebeginn

darauf hin, dass ein erniedrigter Gehalt an Nitroreduktasen mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Nitrofurantoin assoziiert ist.

Eine Kreuzresistenz von Nitrofurantoin mit den Antibiotika anderer Wirkstoffklassen besteht nicht.

Grenzwerte

Die Testung von Nitrofurantoin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹⁾	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ^{1,2)}	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l

¹⁾ Nur komplizierte Harnwegsinfektionen

²⁾ Gilt nur für *Streptococcus agalactiae* (Gruppe B Streptokokken)

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Nitrofurantoin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Nitrofurantoin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2012):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nitrofurantoin wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. 4–5 Stunden nach oraler Einnahme von 100 mg Nitrofurantoin (entspricht 1 Tablette Nifurantin® 100 mg) werden maximale Urinkonzentrationen von 37–60 µg/ml erreicht.

Verteilung

Nitrofurantoin wird in alle Gewebe und Körperflüssigkeiten einschließlich Muttermilch und Plazenta verteilt. Die resultierenden Serum- und Gewebespiegel sind gering und liegen unter der minimalen Hemmkonzentration. Antibakteriell wirksame Konzentrationen werden nur im Urin erreicht. Die Eiweißbindung liegt bei 50–90 %.

Biotransformation

Die geringen Serum- und Gewebespiegel sind wesentlich durch eine enzymatische Inaktivierung in diesen Kompartimenten bedingt. Der Anteil der aktiven Substanz im Urin beträgt 35–45 %, der von inaktiven Metaboliten 45–50 %. Die Metaboliten können eine Braunfärbung des Urins verursachen.

Elimination

Nitrofurantoin wird sehr rasch aus dem Körper ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion aus dem Plasma liegt zwischen 20 und 90 Minuten. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über die Nieren. 20 % der aktiven Substanz werden durch glomeruläre Filtration und ca. 80 % durch tubuläre Sekretion eliminiert. Eine tubuläre Rückresorption mit einhergehendem Aufbau von Gewebs- bzw. Lymphspiegeln ist weder für Tiere noch für Menschen nachgewiesen. Im Stuhl erscheinen maximal 2–4 % der zugeführten Nitrofurantoinmenge. Bei Nierenfunktionsstörungen sinkt die Ausscheidung von Nitrofurantoin, so dass im Urin u. U. keine bakterio statischen Konzentrationen erzielt werden können. Durch die Ku-

mulation wird die Gefahr der Nebenwirkungen erhöht.

Bioverfügbarkeit

Die relative Bioverfügbarkeit wurde an 12 gesunden männlichen Probanden nach einmaliger oraler Gabe von 1 Tablette Nifurantin® 100 mg bzw. von 5 Tabletten Nifuretten® (20 mg/Tbl.) im Vergleich zu einer Trinklösung bestimmt. Im Urin wurden für Nifurantin® 100 mg c_{max} mit durchschnittlich 60 µg/ml und t_{max} mit 4–5 Stunden gemessen, während die Nifuretten®-Werte für c_{max} bei ca. 65 µg/ml und für t_{max} ebenso bei 4–5 Stunden lagen. Die Wiederauffindungsrate im Urin bis zu 8 Stunden war mit 35–45 % unverändertem Nitrofurantoin für alle drei Formulierungen gleich.

Die relative Bioverfügbarkeit, berechnet aus den Plasma-AUC-Werten, betrug für Nifurantin® 100 mg 92 % und für Nifuretten® 83 %, bezogen auf die Trinklösung.

In einer weiteren Untersuchung an 6 gesunden Männern und 6 gesunden Frauen wurde gezeigt, dass es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit gibt.

Die gleichzeitige Aufnahme fettreicher Nahrung führt zu einer verminderten Resorptionsgeschwindigkeit und vergrößerter Bioverfügbarkeit, was sich in einer Vergrößerung sowohl der im Urin wiedergefundenen Menge als auch der Zeitdauer, in der antimikrobielle Konzentrationen bestehen, äußert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Untersuchungen zur Toxizität wurden an Mäusen bzw. Ratten durchgeführt.

Die perorale LD₅₀ beträgt bei Mäusen 360 mg/kg KM, bei Ratten 604 mg/kg KM. In den üblichen Studien zur chronischen Toxizität wurden keine toxischen Effekte beobachtet.

Mutagenes und Tumor erzeugendes Potential

Nitrofurantoin wirkt mutagen in Kulturen von Bakterien und menschlichen Fibroblasten. Eine karzinogene Wirkung von Nitrofurantoin wurde nicht beobachtet; allerdings wird Nitrofurantoin im Organismus zu einem Metaboliten mit potentiellen karzinogenen Eigenschaften abgebaut (Aminofurantoin).

Reproduktionstoxizität

Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine erhöhte Missbildungsrate beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE EIGENSCHAFTEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Nifurantin® 100 mg: Calciumcarbonat; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.); Chinolingelb, Aluminiumsalz; Gelatine; Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.); Kartoffelstärke; Lactose-Monohydrat; Vorverkleisterte Stärke aus Mais; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Montanglycolwachs; Povidon K 25; Sucrose; Talkum; Titandioxid

Nifuretten®: Arabisches Gummi; Calciumcarbonat; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.); Cellulosepulver; Chinolingelb, Aluminiumsalz; Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.); Lactose-Monohydrat; Macrogol 6000; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Montanglycolwachs; Sucrose; Hochdisperses Siliciumdioxid; Sorbitol (Ph. Eur.); Talkum; Titandioxid; Weißer Ton.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nifurantin® 100 mg: 3 Jahre

Nifuretten®: 3 Jahre

Die Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nifurantin® 100 mg: Nicht über 25 °C lagern.

Nifuretten®: Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Nifurantin® 100 mg: PVC/Aluminium-Blister in Faltschachteln mit 30, 50 und 100 überzogenen Tabletten.

Nifuretten®: PVC/PVDC/Aluminium-Blister in Faltschachteln mit 50 überzogenen Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Hinweise

7. INHABER DER ZULASSUNG

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Tel.: 03 51/3 36 33
Fax: 03 51/3 36 34 40
info@apogepha.de
www.apogepha.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Nifurantin® 100 mg: 3000549.00.00

Nifuretten®: 3000551.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Nifurantin® 100 mg: 03.05.2005

Nifuretten®: 31.05.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt