

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nifurantin® B6, 50 mg + 7 mg überzogene Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Nitrofurantoin-Monohydrat, Pyridoxinhydrochlorid

1 überzogene Tablette Nifurantin® B6 enthält 53,76 mg Nitrofurantoin-Monohydrat, entsprechend 50,0 mg Nitrofurantoin und 7 mg Pyridoxinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile: Lactose, Glucose und Sucrose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tabletten

Gelbe, glänzende, linsenförmige überzogene Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nifurantin® B6 ist 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 darf Nitrofurantoin 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, bezogen auf den Wirkstoff Nitrofurantoin, richtet sich nach der Art der Behandlung.

Die Einnahme von Nifurantin® B6 erfolgt während oder nach einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit.

Hinweise:

Nifurantin® B6 ist glutenfrei.

Eine Tagesdosis von 2,4–2,6 mg Vitamin B6 soll bei Schwangeren nicht überschritten werden. In diesen Fällen wird eine kombinierte Behandlung mit Nifurettin® (20 mg Nitrofurantoin/Tbl.) oder Nifurantin® 100 mg/Nifurantin® 50 mg (100 mg/50 mg Nitrofurantoin/Tbl.) empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Nitrofurantoin, andere Nitrofurane und Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6) oder einen der sonstigen Bestandteile
- Niereninsuffizienz jeden Grades
- Oligurie oder Anurie
- 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 Reexpositionversuch durchgeführt werden.

Chronische Lungenreaktionen (diffuse interstielle 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

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

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 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 Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel berichtet. Bei Anzeichen einer Hämolyse muss die Behandlung abgebrochen werden. Patienten mit bekanntem Glukose-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® B6 ist wegen des hohen Wirkstoffgehaltes für Kinder nicht geeignet. Für diese Patienten empfiehlt sich die Gabe von Nifurettin® (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 darf Nifurantin® B6 nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.6). Um bei Schwangeren eine Tagesdosis von 2,4–2,6 mg Vitamin B6 nicht zu überschreiten, wird eine kombinierte Behandlung mit Nifurantin® 100 mg, Nifurantin® 50 mg bzw. Nifurettin® (100, 50 bzw. 20 mg Nitrofurantoin) empfohlen.

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 Glukose, Harnstoff, alkalische Phosphatase, Bilirubin oder Kreatinin

können durch Nitrofurantoin falsch erhöht sein.

Patienten mit Zucker-Intoleranzen

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Fructose-Intoleranz oder Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Nifurantin® B6 nicht einnehmen.

Bei langfristiger Einnahme von Tagesdosen über 50 mg Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6) sowie bei kurzfristiger Einnahme von Dosen im Grammbereich wurden periphere sensorische Neuropathien beobachtet. Beim Auftreten von Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie (Paraesthesien) ist die Dosierung zu überprüfen und das Medikament ggf. abzusetzen.

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 Wiederauffindungsraten im Harn. Harnalkalisierende Stoffe vermindern, harnsäurende 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.

Vitamin B6 kann die Wirkung von L-Dopa abschwächen.

Die gleichzeitige Gabe von Pyridoxinantagonisten (z. B. Hydralazin, Isoniazid (INH), Cycloserin, D-Penicillamin) kann den Bedarf an Vitamin-B6 erhöhen.

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. Nitrofu-

rantoin 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 darf Nifurantin® B6 nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

In der Schwangerschaft und Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B6 2,4–2,6 mg. In der Schwangerschaft dürfen diese Dosierungen nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin B6-Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosen bislang nicht belegt ist.

Vitamin B6 geht in die Muttermilch über.

Hohe Dosen von Vitamin B6 können die Milchproduktion hemmen.

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 4 und 5

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 verstärkt 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 *Esche-*

richia-coli-Isolaten deuten 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> [°]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Escherichia coli</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>

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

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Unbekannte Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
					Super-Infektionen durch <i>Pseudomonas</i> - oder <i>Candida</i> -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		

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

* besonders zu Therapiebeginn

Der Tagesbedarf an Vitamin B6 beträgt ca. 2 mg. Seine Höhe hängt von der Höhe des Proteinverzehrs ab. Er steigt mit steigendem Alter, besonders aber in Schwangerschaft (6.–9. Monat) und Stillzeit, ebenso bei Anwendung oraler Ovulationshemmer. Als Coenzym einer Reihe von Enzymen befindet sich Pyridoxin bei Schwangeren auch in der fetoplazentaren Einheit nachweisbar zusätzlich gespeichert.

Bei fieberhaften Erkrankungen kommt es zum erhöhten Proteinverbrauch mit gleichzeitig erhöhtem Vitamin B6-Bedarf. Das kann zu Vitamin B6-Mangel führen. Die Krampfbereitschaft bei Vitamin B6-Mangel im Gehirn ist auf den gestörten Abbau der Gamma-Aminobuttersäure zurückzuführen.

Durch vorhandenen Mangel an Vitamin B6 können zentralnervös bedingte Nebenwirkungen wie Erbrechen und Übelkeit hervorgerufen werden. Der Zusatz von Pyridoxinhydrochlorid zu Nitrofurantoin vermindert diese Nebenwirkungen.

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 2 überzogenen Tabletten Nifurantin® B6) 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 Kumulation wird die Gefahr der Nebenwirkungen erhöht.

Bioverfügbarkeit

Die relative Bioverfügbarkeit wurde an 12 gesunden männlichen Probanden nach einmaliger oraler Gabe von 2 überzogenen Tabletten Nifurantin® B6 (50 mg/Tbl.) im Vergleich zu einer Trinklösung bestimmt. Im Urin wurden für Nifurantin® B6 c_{\max} mit durchschnittlich 78 µg/ml und t_{\max} mit 4 Stunden gemessen. Die Wiederauffindungsrate im Urin bis zu 8 Stunden war mit 35–45 % unverändertem Nitrofurantoin für beide Formulierungen gleich.

Die relative Bioverfügbarkeit, berechnet aus den Plasma-AUC-Werten, betrug für Nifurantin® B6 92 %, 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.

Die Kombination von Nitrofurantoin mit Vitamin B6 hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des Nitrofurantoin.

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.

Die orale Verabreichung von 150–200 mg Vitamin B6/kg KM/Tag über einen Zeitraum von 100–107 Tagen verursachte bei Hunden Ataxien, Muskelschwäche, Gleichgewichtsstörungen sowie degenerative Veränderungen der Axone und Myelinscheiden. Ferner sind im Tierversuch nach hohen Vitamin-B6-Dosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten.

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).

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene und Tumor erzeugende Effekte von Vitamin B6 nicht zu erwarten.

Reproduktionstoxizität

Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine erhöhte Missbildungsrate beobachtet.

Vitamin B6 ist im Tierversuch unzureichend geprüft. In einer Embryotoxizitätsstudie an der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential. Bei männlichen Ratten führte die Gabe von sehr hohen Dosen Vitamin B6 zu Spermatogeneschäden.

6. PHARMAZEUTISCHE EIGENSCHAFTEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumcarbonat, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz Cellulosepulver, Chinolingelb, Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Vorverkleisterte Stärke aus Mais, Montanglycolwachs, Povidon K 25, Saccharose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Glasflaschen: 3 Jahre

Blisterpackungen: 24 Monate

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflaschen in Faltschachteln mit 30, 50 oder 100 überzogenen Tabletten.

Blisterpackungen aus PVC/PVDC und Aluminiumfolie in Faltschachteln mit 30, 50 bzw. 100 überzogenen Tabletten.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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)

3000563.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

7. November 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt