

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nilox® mini Nitroxolin 80 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Weichkapsel Nilox® mini enthält 80 mg Nitroxolin.

Enthält Sojaöl und Ponceau 4R. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel
Dunkelrote Weichkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute und chronische Infektionen der ableitenden Harnwege
(z. B. Cystitis, Urethritis, Ureteritis) mit Nitroxolin-empfindlichen Bakterien und Sprosspilzen. Rezidivprophylaxe.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Akute Harnwegsinfekte:

Soweit nicht anders verordnet, nehmen

- Kinder ab 3 Jahren 3–4 × täglich eine Kapsel Nilox® mini (entsprechend 10–20 mg/kg KG)
- Jugendliche von 12 bis 13 Jahren 4 × täglich eine bis 3 × täglich 2 Kapseln Nilox® mini (entsprechend 10–20 mg/kg KG) und
- Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 3 × täglich 2 Kapseln Nilox® mini.

Bei chronischen Harnwegsinfekten und zur Rezidivprophylaxe empfiehlt sich die tägliche Einnahme von 1–2 Kapseln Nilox® mini bei Kindern, von 2–3 Kapseln bei Jugendlichen von 12 bis 13 Jahren und 3 × täglich eine Kapsel bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren.

Nilox® mini Kapseln sollten über den Tag verteilt mit einem Glas Wasser möglichst vor den Hauptmahlzeiten eingenommen werden. Bei besonderer Magenempfindlichkeit kann die Einnahme auch 1–2 Stunden nach einer Mahlzeit erfolgen.

Zur Rezidivprophylaxe empfiehlt sich die Einnahme abends vor der Nachtruhe.

4.3 Gegenanzeigen

Nilox® mini darf nicht eingenommen werden

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Nitroxolin, Sojaöl, Ponceau 4R (E124) oder einem der sonstigen Bestandteile von Nilox® mini.
- bei schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen.

Zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit, siehe Abschnitt 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei längerfristiger Anwendung sollten die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden.

Sojaöl und Ponceau 4R (E124) können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Sonstige Hinweise:

Nitroxolin ist von gelber Farbe. Da der Wirkstoff über den Urin ausgeschieden wird, führt dies zu einer unbedenklichen Gelbfärbung des Harns. Verfärbungen der Unterwäsche werden bei normalem Waschvorgang wieder entfernt. Wäsche aus Synthetikfasern sollte während einer Behandlung mit Nilox® mini vorsorglich nicht getragen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund theoretischer Überlegungen kann bei gleichzeitiger Einnahme hochdosierter Mineralstoffpräparate mit Nilox® mini ein hemmender Einfluss auf die Wirksamkeit von Nitroxolin nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zu einer Anwendung von Nitroxolin in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität von Nitroxolin wurden nicht durchgeführt (siehe 5.3). Aufgrund der vorliegenden Daten zur Toxikologie kann jedoch ein neurotoxisches Risiko für den Fetus/Embryo nicht generell ausgeschlossen werden (siehe 5.3).

Daher darf Nilox® mini in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn aufgrund der individuellen Resistenzsituation (Antibiogramm) eine zwingende Indikation vorliegt.

Stillzeit

Da keine Daten zum Übertritt in die Muttermilch vorliegen, soll Nilox® mini während der Stillzeit nicht angewendet werden. Beim gestillten Säugling ist die Möglichkeit einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora mit Durchfall oder Sprosspilzbesiedlung zu beachten. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Nitroxolin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Sehr selten können allerdings Nebenwirkungen wie Schwindel und Gangunsicherheit auftreten (siehe 4.8), die zu Risiken bei der Ausübung der genannten Tätigkeiten führen können.

4.8 Nebenwirkungen

Häufig ($\geq 1\%$ – $< 10\%$) können gastrointestinale Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) auftreten. Diese Erscheinungen gehen meist während der Behandlung zurück und erfordern im Allgemeinen keinen Therapieabbruch.

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$) treten allergische Hauterscheinungen (Rötung, Jucken) auf, die entweder passager sind oder sich nach Absetzen des Präparates zurückbilden.

Selten ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$) wurden unter der Therapie allergische Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie) beobachtet.

Sehr selten ($< 0,01\%$) können neurologische Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerz, Schwindel und Gangunsicherheit auftreten.

Hinweis:

Der Wirkstoff Nitroxolin hat eine intensiv gelbe Farbe. Selten ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$) kann es zu einer geringfügigen Ausscheidung der Wirksubstanz mit dem Schweiß kommen. Dies kann zu einer unbedenklichen und vorübergehenden Gelbfärbung von Haut, Haaren und Nägeln führen. Sehr selten ($< 0,01\%$) ist auch eine vorübergehende Gelbfärbung der Skleren möglich.

Sojaöl und Ponceau 4R (E124) können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Trotz der vielfältigen Anwendung von Nitroxolin ist erst ein Fall einer akuten (in suizidaler Absicht herbeigeführten) Überdosierung mit 5.000 mg Nitroxolin bekannt geworden. Zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme war die Patientin müde, jedoch bewusstseinsklar und voll orientiert. Es wurden keine weiteren Intoxikationssymptome festgestellt. Ohne dass weitere Maßnahmen ergriffen wurden, erholte sich die Patientin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: J01XX07

Pharmakotherapeutische Gruppe: Harnwegstherapeutikum

Nitroxolin ist ein Antibiotikum mit antibakteriellen und antimykotischen Eigenschaften.

Nitroxolin ist ein Chelatbildner für zweiwertige Kationen. In therapeutisch erreichbaren Konzentrationen wirkt die Substanz bakterizid gegenüber den meisten gramnegativen und grampositiven bakteriellen Erregern von Harnwegsinfektionen. Auf Grund des Wirkmechanismus (Komplexierung von zweiwertigen Kationen) ist Resistenzbildung in Form von Einschrümmungen unwahrscheinlich.

Das Wirkspektrum umfasst ferner mykotische Erreger, so z. B. humanpathogene Arten der Gattung Candida. Dabei beruht der Wirkmechanismus auf einer selektiven Hemmung bestimmter Enzyme, insbesondere der RNA-Polymerase.

Subinhibitorische Konzentrationen (kleiner MHK/32) inhibieren bereits die bakterielle Adhäsion. Da dies der zentrale und initiiierende Schritt einer Harnwegsinfektion ist,

eignet sich Nitroxolin zur Infektions- und Rezidivprophylaxe.

Als Grenzwerte für die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gelten:
empfindlich: ≤ 8 mg/l
resistent: ≥ 16 mg/l

In der folgenden Tabelle sind klinisch relevante Erreger auf Grund von *in vitro* Daten als empfindlich oder resistent eingestuft.

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.

Die Angaben machen nur eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, ob Mikroorganismen gegenüber Nitroxolin empfindlich sind oder nicht.

I. Üblicherweise empfindliche Spezies:

<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
β -hämolytische Streptokokken
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida (Torulopsis) glabrata</i>
<i>Candida guilliermondii</i>
<i>Candida kefyr</i>
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida pseudotropicalis</i>
<i>Candida tropicalis</i>

II. Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können:

<i>Enterococcus spp.</i>
koagulase-negative Staphylokokken
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Serratia spp.</i>

III. Von Natur aus resistente Spezies:

<i>Burkholderia cepacia</i> ¹⁾
<i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ¹⁾

¹⁾ früher *Pseudomonas*

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral appliziertes Nitroxolin wird rasch und nahezu vollständig im Darm resorbiert. 15–30 Minuten nach einer oralen Gabe von Nitroxolin ist der Wirkstoff im Blut nach-

weisbar. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1–1,5 Stunden erreicht.

Wirksame Serum- oder Gewebespiegel werden nicht nachgewiesen, mit Ausnahme der Prostata, in der nach höherer Dosierung therapeutisch wirksame Nitroxolin-Spiegel gefunden wurden. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 10 %.

Die Elimination erfolgt größtenteils renal, überwiegend in Form von glucuronierten und sulfatierten Konjugaten. Die mittlere Halbwertszeit im Urin beträgt ca. 2 Stunden. Bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin im Serum bei 2 mg/100 ml) erfolgt die Ausscheidung zeitlich verzögert, klinisch wirksame Urinspiegel werden jedoch erreicht. Bei stärkerer Niereninsuffizienz (Kreatinin im Serum > 2 mg/100 ml) ist die Elimination von Nitroxolin und damit die klinische Wirksamkeit nicht mehr gewährleistet.

Unter extremen Bedingungen (z. B. Sauna) kann Nitroxolin in geringen Mengen auch über den Schweiß ausgeschieden werden. Im Urin werden nach 1–2 Stunden bakteriologisch aktive Konzentrationen erreicht.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1992 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung erbrachte folgende Ergebnisse:

Plasmakonzentrationen im Vergleich zum Referenzpräparat (Pilotuntersuchung an 3 Probanden):

Siehe Tabelle

Urinspiegelverläufe nach Gabe von 250 mg Nitroxolin (Nitroxolin forte Kapsel bzw. Nitroxolin Suspension) bei 24 Probanden (Konzentrations-Zeit-Diagramm):

Siehe Abbildung

Die Ergebnisse sind auf Nilox® mini Kapseln (80 mg Nitroxolin pro Kapsel) übertragbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den Untersuchungen zur akuten und chronischen oralen Toxizität von Nitroxolin an Maus, Ratte, Katze und Hund wurden dosisabhängige neurotoxische Symptome beschrieben. Hohe Dosen führten bei Nagern zu pathomorphologischen Veränderungen in den motorischen Neuronen des Rückenmarks und im peripheren Nervensystem. Weitere toxische Wirkungen von Nitroxolin bedingten dosisabhängige pathomorphologische Veränderungen in den parenchymatösen Organen.

In einer Studie zur Langzeitanwendung hoher Dosierungen wurden bei Ratten Katarakte beobachtet. In anderen Studien und bei anderen Tierspezies wurden solche Effekte jedoch nicht beobachtet.

Bisherige in-vitro- und in-vivo-Tests zur genetischen Toxikologie verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential liegen nicht vor.

Es wurden keine relevanten tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität von Nitroxolin durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

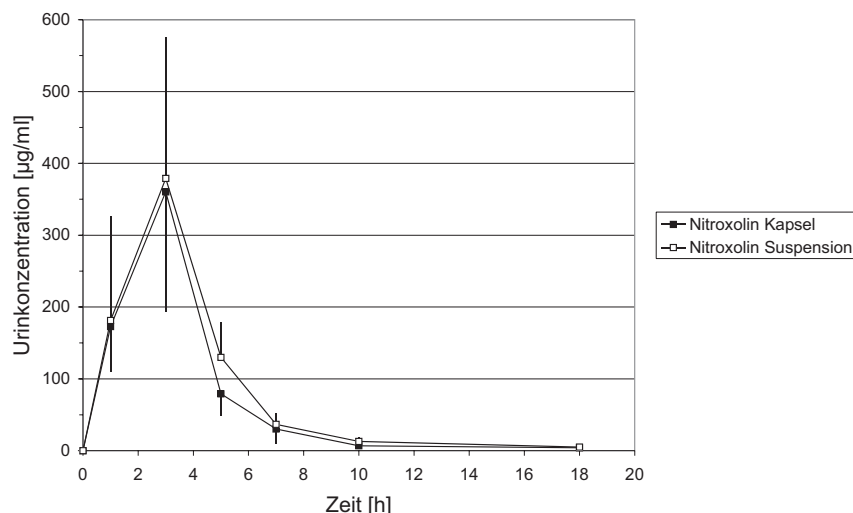
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelbes Wachs, hydriertes Sojaöl (Ph.Eur.), partiell hydriertes Sojaöl (DAB), entölte Phospholipide aus Sojabohnen, mittelkettige Triglyceride, 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd, 1-(4-Methoxyphenyl)ethanon, Gelatine, Glycerol, gereinigtes Wasser, Titandioxid (E 171), Ponceau 4R (E 124).

6.2 Inkompatibilitäten

bisher keine bekannt

Parameter	Testpräparat Nitroxolin Kapsel 250 mg	Referenzpräparat Nitroxolin Suspension 250 mg
C_{max} [μ g/ml]	6,09–7,78	6,17–9,56
t_{max} [h]	1,02–1,52	1,50–2,50
$AUC_{0-\infty}$ [μ g · h/ml]	15,11–17,68	14,43–20,08



6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nilox® mini Kapseln sind 2 Jahre haltbar.
Nach Ablauf des Verfalldatums soll das Arzneimittel nicht mehr angewandt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Falt-schachteln

Packungsgrößen:

10 Weichkapseln

20 Weichkapseln

50 Weichkapseln

100 Weichkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

CNP Pharma GmbH
Marienplatz 10–12
94081 Fürstzell
Tel.: 08502/9184-200
Fax.: 08502/9184-491

8. ZULASSUNGSNUMMER

6143509.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.12.2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt