FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nifurantin 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 100 mg Nitrofurantoin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
298,29 mg Lactose / Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Nifurantin ist eine gelbe, runde, flache Tablette mit einem Durchmesser von 11 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nifurantin 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 Nifurantin nur angewendet 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 aszendierender Harnwegsinfektionen.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung, bezogen auf den Wirkstoff Nitrofurantoin, richtet sich nach der Art der Behandlung.

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

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung von Nitrofurantoin richtet sich nach der Art der Behandlung und dem Körpergewicht. Nifurantin ist wegen des hohen Wirkstoffgehaltes für Kinder nicht geeignet. Hierfür stehen andere Arzneimittel mit niedrigerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung (z.B. 20 mg Nitrofurantoin) (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Einnahme von Nifurantin erfolgt während oder nach einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitrofurane oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion (eGFR unter 45 ml/min)
- 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 Reexpositionsversuch 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.

Hepatotoxizität
Leberreaktionen, einschließlich Hepatitis, autoimmune Hepatitis, cholestatische Gelbsucht, chronisch aktive Hepatitis und Lebernekrose treten selten auf. Es wurden Todesfälle berichtet. Das Einsetzen chronisch aktiver Hepatitis kann schleichend stattfinden und Patienten müssen regelmäßig auf Änderungen in biochemischen Tests hin überwacht werden, die auf eine Leberschädigung hinweisen können. Sollte Hepatitis auftreten, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden und es sind geeignete Maßnahmen zu treffen.

Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Lebererkrankung (wie Appetitlosigkeit, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder schmerzempfindliches Abdomen) sollte die Behandlung abgesetzt werden. Eine gelb-grüne 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 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.

Glucose-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 der Art der Behandlung und dem Körpergewicht. Nifurantin ist wegen des hohen Wirkstoffgehaltes für Kinder nicht geeignet. Hierfür stehen andere Arzneimittel mit niedrigerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung (z.B. 20 mg Nitrofurantoin).

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

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.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nifurantin 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 Sulfinpyrazon führen durch Hemmung der Nitrofurantoinausscheidung zu einer Kumulation des Nitrofurantoins.

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

Schwangerschaft
Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen im ersten Trimenon (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin. In einzelnen Studien fanden sich schwach signifikante Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Ein eindeutiges Fehlbildungsmuster konnte jedoch nicht nachgewiesen werden und die Studien weisen methodische Mängel auf. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke.

In den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft soll Nifurantin nicht eingenommen werden, es sei denn, dies ist aus klinischer Sicht eindeutig erforderlich.

Die Einnahme von Nifurantin ist während des letzten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert, wegen der Gefahr einer hämolytischen Anämie beim Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit
Nitrofurantoin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.
In seltenen Fällen kann es beim gestillten Kind zu einer Diarrhoe kommen.

Nifurantin soll während der Stillzeit nicht eingenommen werden es sei denn, dies ist aus klinischer Sicht eindeutig erforderlich.

Bei Kindern mit einem Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel bzw. Verdacht darauf und bei Neugeborenen sollte Nifurantin während der Stillzeit wegen der Gefahr einer hämolytischen Anämie entweder nicht eingenommen werden oder das Stillen sollte für die Zeit der Behandlung unterbrochen werden.

Fertilität
In Tierstudien beeinträchtigte Nitrofurantoin die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Die Möglichkeit, dass Nitrofurantoin auch beim Mann zu einer reversiblen Hemmung der Spermienbildung und Beeinträchtigung der Fertilität führt, ist nicht auszuschließen.

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:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt:	Super-Infektionen durch Pseudomonas- oder Candida-Spezies (auf den Urogenitaltrakt begrenzt)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten:	Blutbildveränderungen (z.B. Eosinophilie, Thrombozytopenie, Agranulozytose und Neutropenie, Panzytopenie, akute hämolytische Anämie, siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt:	Megaloblastäre Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:	Autoimmunreaktionen (sog. Lupus-ähnliche Syndrome, „lupus-like syndromes“, mit Symptomen wie Exanthem, Arthralgie und Fieber); anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt:	Kutane Vaskulitis

Psychiatrische Erkrankungen

Selten:	Verwirrtheit, Depression, Euphorie und psychotische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Schwindel, Ataxie, Nystagmus
Häufig:	Kopfschmerzen*
Sehr selten:	periphere Polyneuropathien (inkl. optische Neuritis) mit den Symptomen Parästhesie und Sensibilitätsminderung (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt:	Erhöhung des intrakraniellen Drucks

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig:	Lungenreaktionen: allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie, Pleuritis, Atemnot, Husten und Brustkorbschmerz (siehe Abschnitt 4.4)
Sehr selten:	Lungenfibrose (siehe Abschnitt 4.4), Asthmaanfälle

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig:	gastrointestinale Beschwerden* (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen)
Selten:	Diarrhoe*
Sehr selten:	Pankreatitis infolge Reexposition, Parotitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich:	Leberreaktionen: reversible Cholestase bis zur chronisch aktiven oder granulomatösen Hepatitis, Anstieg der Transaminasen
Nicht bekannt:	Lebernekrosen mit tödlichem Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), Autoimmune Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig:	allergische Reaktionen: Arzneimittelfieber, Pruritus, urtikarielle Hautveränderungen, angioneurotisches Ödem
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), transitorische Alopezie
Nicht bekannt:	DRESS-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege

Sehr selten:	Kristallurie
Nicht bekannt:	Interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten:	reversible Hemmung der Spermatogenese

** besonders zu Therapiebeginn*

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

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:
Antibiotika zur systemischen Anwendung; Andere Antibiotika; Nitrofuran-Derivate

ATC-Code: J01XE01

Wirkmechanismus
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 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

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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 (v. 10.0)

Erreger	**S**	**R**
Enterobacteriaceae [1), 2)]	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
Staphylococcus spp. [1), 3)]	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
Enterococcus spp. [1), 4)]	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) [1, 5)]	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l

1) Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen
2) Gilt nur für *Escherichia coli*
3) Gilt nur für *Staphylococcus saprophyticus*
4) Gilt nur für *Enterococcus faecalis*
5) 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: April 2020):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Staphylococcus saprophyticus°
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

° 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 rasch und nahezu vollständig im Darm resorbiert. Bei normaler Nierenfunktion werden bei Verwendung therapeutischer Dosen üblicherweise Urinspiegel zwischen 50 und 250 µg/ml erreicht. Bakteriostatisch wirksame Konzentrationen lassen sich über 6-8 Stunden nachweisen.

Verteilung
Nitrofurantoin wird in alle Gewebe und Körperflüssigkeiten verteilt (einschließlich Muttermilch und Plazenta), ohne therapeutisch wirksame Spiegel im Serum und den meisten Geweben zu errreichen. Im Nierengewebe erreicht Nitrofurantoin Konzentrationen, wie sie für eine Abtötung von harnwegspathogenen Keimen benötigt werden.

Elimination
Die Elimination von unverändertem Nitrofurantoin erfolgt hauptsächlich renal (40 %), ein kleiner Teil wird auch durch die Galle ausgeschieden und der Rest zu inaktiven Metaboliten abgebaut. In den Fäzes werden nur 2 % des aktiven Nitrofurantoins wiedergefunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion nehmen die Urinspiegel ab, und die Serumkonzentrationen können auf toxische Werte ansteigen. Es gibt eine annähernd lineare Beziehung zwischen dem Anteil an renal ausgeschiedenem Nitrofurantoin und der Kreatinin-Clearance.

Bioverfügbarkeit
Bei Gabe mit dem Essen verzögert sich die Resorption des Nitrofurantoins, wodurch die durch hohe initiale Serumkonzentrationen bedingten ZNS-Nebenwirkungen (Brechreiz und Schwindel) der Substanz abnehmen. Bei gleichzeitiger Einnahme mit dem Essen wird außerdem die Resorption von Nitrofurantoin erhöht und es werden auch nach Langzeittherapie keine nennenswerten Darmflora-Veränderungen beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

Genotoxizität/Kanzerogenität
Nitrofurantoin ist *in vitro* mutagen in Bakterien und in Säugerzellen. Die verfügbaren *in vivo* Daten sind widersprüchlich, neuere Untersuchungen deuten auf eine zumindest schwache Mutagenität *in vivo* hin. In Langzeitstudien zur Kanzerogenität an Ratten und Mäusen traten behandlungsbedingte tumorigene Effekte in weiblichen Mäusen (Ovarien) und schwache Effekte in männlichen Ratten (Testis und Nieren) auf.

Die Relevanz dieser Befunde für die therapeutische Anwendung ist nicht bekannt. Da ein therapeutisch relevantes mutagene/kanzerogenes Potential derzeit zumindest nicht ausgeschlossen werden kann, sollte Nitrofurantoin möglichst nicht über einen längeren Zeitraum angewendet werden und nur dann, wenn alternative Therapien nicht einsetzbar sind.

Reproduktionstoxizität
In tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten und Kaninchen führte die orale Gabe von Nitrofurantoin im humantherapeutischen Dosisbereich (basierend auf der HED) weder zu embryo/fetal toxischen Effekten noch zu einer erhöhten Missbildungsrate. An Mäusen wurde nach s.c. Gabe von Dosierungen, die weit oberhalb der therapeutischen Exposition (basierend auf der HED) lagen, eine erhöhte Missbildungsrate beobachtet.
Die wiederholte Verabreichung von Nitrofurantoin im humantherapeutischen Dosisbereich (basierend auf der HED) führte bei Ratten zu einer reversiblen Beeinträchtigung der Spermatogenese.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Talkum
Maisstärke
Alginsäure
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln mit 30, 50, 100 und 200 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

7000045.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.05.2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig