

1. Bezeichnung des Arzneimittels
Nifuretten® 20 mg überzogene Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
1 überzogene Tablette enthält 21,5 mg Nitrofurantoin-Monohydrat, entsprechend 20 mg Nitrofurantoin.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose, Glucose und Saccharose
Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Sorbitol pro überzogener Tablette.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform
Überzogene Tabletten
Nifuretten® sind gelbe, glänzende, linsenförmige überzogene Tabletten

4. Klinische Angaben
4.1 Anwendungsgebiete
Nifuretten® 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 Nifuretten® 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 ascendierender 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.

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

Kinder und Jugendliche
Die Dosierung von Nitrofurantoin richtet sich nach der Art der Behandlung und dem Körpergewicht.

Wegen des geringen Wirkstoffgehaltes sind Nifuretten® besonders zur Anwendung bei Kindern geeignet.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Einnahme von Nifuretten® 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 Pneumoniden 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 Reexpositionversuch 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.

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, Glucose und Saccharose.

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

Nifuretten® enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro überzogener Tablette, d.h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

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 Nifuretten® nicht eingenommen werden, es sei denn, dies ist aus klinischer Sicht eindeutig erforderlich.

Die Einnahme von Nifuretten® ist während des letzten Trimenons der Schwangerschaft wegen der Gefahr einer hämolytischen Anämie beim Neugeborenen kontraindiziert (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.

Nifuretten® sollen 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 Nifuretten® 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 bezogen)

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 Vasculitis

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Verwirrtheit, Depression, Euphorie und psychotische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Ataxie, Nyctagmus

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 Brustkorb-schmerz (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten: Lungenfibrose (siehe Abschnitt 4.4), Asthmaanfalle

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; Nitrofurantoin-Derivate

ATC-Code
J01XE01

Wirkmechanismus

Nitrofurantoin hat keine eigene antimikrobielle Aktivität. Es wird von bakteriellen Nitroreduktasen zur aktiven Verbindung Nitroreduktasen zur aktiven Verbindung metabolisiert. Die Reduktionsmetaboliten führen durch Adduktbildung mit der DNS zu teilweise deletären Strangbrüchen bzw. hemmen zahlreiche Stoffwechsellaktivitäten 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. 12.0)

Erreger	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1), 2)}	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ^{1), 3)}	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> ^{1), 4)}	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (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 2022):

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
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>

^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 5 Tabletten Nifuretten®) 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 bakteriostatischen

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 5 Tabletten Nifuretten® (20 mg/Tbl.) im Vergleich zu einer Trinklösung bestimmt. Im Urin wurden für Nifuretten® c_{max} mit durchschnittlich 65 µg/ml und t_{max} mit 4-5 Stunden gemessen. 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 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

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 tumorogene 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 mutagenes/kanzerogenes Potenzial 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

Arabisches Gummi; Calciumcarbonat; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.); Cellulosepulver; Chinolingelb-Aluminiumsalz; Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.); Lactose-Monohydrat; Macrogol 6000; Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]; Montanglycolwachs; Sucrose; Hochdisperses Siliciumdioxid; Sorbitol (Ph.Eur.); Talkum; Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln mit 50 überzogenen Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Tel.: 0351 3363-3
Fax: 0351 3363-440
E-Mail: info@apogepha.de
www.apogepha.de

8. Zulassungsnummer(n)

3000551.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

31.05.2005

10. Stand der Information

März 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig