

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Furadantin RP 50 mg Hartkapsel, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel, retardiert enthält 50 mg Nitrofurantoin (makrokristallin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Hartkapsel enthält 127 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Hartgelatinekapsel mit einem undurchsichtigen weißen Körper und einer undurchsichtigen gelben Kappe, die ein gelbes Pulver enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Furadantin RP Kapseln sind zur Behandlung der folgenden Infektionen, die durch Nitrofurantoinempfindliche 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 und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach der Art der Behandlung. [Wegen des geringen Wirkstoffgehaltes sind Furadantin RP Kapseln besonders zur Anwendung bei Kindern geeignet.]

Die Dauer der Behandlung der akuten, unkomplizierten Zystitis beträgt höchstens 7 Tage (5 – 7 Tage).

*Für Modified Release Kapseln beträgt die Dosis 100 mg bid.

	Anwendungsdauer	Tagesdosis Nitrofurantoin für Kinder und Erwachsene	Dosierung von 50 mg Kapseln für Erwachsene
a) Akuttherapie der unkomplizierten Zystitis	5-7 Tage (max. 7 Tage)	5 mg/kg KM	täglich 6 (-8) Kapseln in 3-4 Einzelgaben
b) intermittierende Therapie (Suppressivtherapie)	(2-3x 14 Tage, mit 14tägigen Pausen)	2-3mg/kg KM	täglich 2-4 Kapseln
c) Rezidivtherapie (Reinfektionsprophylaxe)	max. 6 Monate (siehe Abschnitt 4.4)	1,2 mg/kg KM	abends 1 (-2) Kapseln

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten, bei denen stets mit einer eingeschränkten Nierenfunktion gerechnet werden muss, sollte Nitrofurantoin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche (Kinder unter 3 Monaten)

Furadantin RP Hartkapseln dürfen bei Frühgeborenen und Säuglingen bis 3 Monaten nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme der Kapseln erfolgt während oder nach einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit.

Hinweise:

Eine bräunliche Urinverfärbung ist ohne klinische Bedeutung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Niereninsuffizienz (eGFR unter 45 ml/min)
- Oligurie oder Anurie
- pathologische Leberenzymwerte
- Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Symptom: hämolytische Anämie)
- Polyneuropathien
- Schwangerschaft im letzten Trimenon
- Frühgeborene und Säuglinge bis Ende des 3. Lebensmonats (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 beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solche Lungenreaktionen (Atemnot, Husten, Lungeninfiltrationen, Fieber) auftreten, ist die Therapie sofort abzubrechen und entsprechende Maßnahmen einzuleiten. Keinen Reexpositionsversuch durchführen.

Chronische Lungenreaktionen (diffuse interstitielle Pneumonitis sowie Lungenfibrose) können sich schleichend entwickeln. Die Häufigkeit und Schwere dieser Reaktionen nimmt mit der Dauer der Anwendung zu. Diese Reaktionen treten selten auf und meist in Patienten die Nitrofurantoin über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten einnehmen. Es wurden auch Fälle von tödlich verlaufenden Lungenfibrosen berichtet. Nitrofurantoin sollte 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.

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 einer irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit vorbestehender Polyneuropathie darf Nitrofurantoin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwere Hautreaktionen

Unter der Anwendung von Nitrofurantoin wurde über Fälle von schweren Hautreaktionen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) 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).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten, bei denen stets mit einer eingeschränkten Nierenfunktion gerechnet werden muss, sollte Nitrofurantoin nicht angewendet werden (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 Nitrofurantoin nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (siehe auch unter 4.6).

Kanzerogenität

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

Auswirkung auf serologische Untersuchungen

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

Das Arzneimittel enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Furadantin RP 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. Nitrofurantoin soll nicht mit Nalidixinsäure, Penicillinen und halbsynthetischen Penicillinen kombiniert werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Nitrofurantoin bei Schwangeren vor.

Eine Studie in Ratten hat Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Stillzeit

Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

In den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft und in der Stillzeit darf Nitrofurantoin nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Fertilität

Nitrofurantoin wird im Organismus zu einem Metaboliten mit potentiellen karzinogenen Eigenschaften abgebaut (Aminofurantoin). In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine erhöhte Missbildungsrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Nitrofurantoin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden in der folgenden Tabelle nach Systemorganklassen geordnet dargestellt.

Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$	Sehr selten $< 1/10.000$	Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
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)	

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
Erkrankungen des Immunsystems				
			Autoimmunreaktionen (sog. Lupus-ähnliche Syndrome, „lupus-like syndromes“, mit Symptomen wie Exanthem, Arthralgie und Fieber); anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)	Kutane Vaskulitis
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)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	Lungenreaktionen (akute, subakute und chronische*): allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4)		Lungenfibrose (siehe Abschnitt 4.4); Asthmaanfälle	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	gastrointestinale Beschwerden* (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen)	Diarrhoe**	Pankreatitis infolge Reexposition; Parotitis	
Leber- und Gallenerkrankungen				
		Leberreaktionen: reversible Cholestase bis zur chronisch aktiven oder gra-		Lebernekrosen mit tödlichem Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), autoimmune Hepatitis

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
		nulomatösen Hepatitis,		
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	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
			Kristallurie	Interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
			Azoospermie	
Untersuchungen				
		Transaminasen erhöht		

- * Akute Lungenreaktionen treten meist innerhalb der ersten Behandlungswoche auf und sind reversibel nach Beendigung der Therapie. Häufige Zeichen von akuten Lungenreaktionen sind Fieber, Schüttelfrost, Husten, Schmerzen in der Brust, Atemnot, pulmonale Infiltration mit Lungenverdichtung oder Pleuraerguss auf Röntgen-Thorax und Eosinophilie. Bei subakuten pulmonalen Reaktionen treten Fieber und Eosinophilie seltener auf als in der akuten Form. Chronische Lungenreaktionen treten selten bei Patienten auf, die dauerhaft für sechs Monate oder länger behandelt wurden und treten häufiger bei älteren Patienten häufiger auf. EKG-Veränderungen im Zusammenhang mit Lungenreaktionen wurden beobachtet,

** 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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Therapiemaßnahmen

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 symp-

tomatisch 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: Nitrofuran-Derivate

Nitrofurantoin ist ein Harnwegstherapeutikum aus der Gruppe der Nitrofurane.

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

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

¹Nur für Erreger akuter, unkomplizierter Zystitiden

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 2008):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> [°]
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> [°]
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

[°] 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 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

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

Die verfügbaren Genotoxizitätsdaten deuten darauf hin, dass Nitrofurantoin ein Mutagen ist. Zweijährige Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen ergaben karzinogene Wirkungen. Die Bedeutung des genotoxischen und karzinogenen Potentials von Nitrofurantoin für den Menschen ist unbekannt. Bei der umfangreichen klinischen Anwendung von Nitrofurantoin über 65 Jahre hinweg wurden keine schlüssigen Beweise für karzinogene Wirkungen bei therapeutischen Dosierungen gefunden.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten wurde bei hohen Dosen ein vorübergehender Stillstand der Spermatogenese bei männlichen Tieren beobachtet und bei weiblichen Tieren trat eine Degeneration und Atrophie der Eierstöcke auf. In Tierstudien wurde keine verminderte Fruchtbarkeit festgestellt.

Bei Ratten hat sich die Verabreichung von Nitrofurantoin während der Trächtigkeit als toxisch für den Embryo erwiesen, was sich auch in einem verminderten Wachstum zeigte.

Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Maisstärke
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid
Chinolingelb
Erythrosin

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/Aluminium

Packung mit 28 Hartkapseln, retardiert
(4-Wochen-Kalenderpackung)

Packung mit 84 (3x28) Hartkapseln, retardiert
(12-Wochen-Kalenderpackung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amdipharm Limited.
Temple Chambers,
3 Burlington Road,
Dublin 4, Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

6338101.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

03.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

AM -DE-FD-KP- FI -4.0