

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Nifurantin® 100 mg überzogene Tablette

Nifurettten® 20 mg überzogene Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Nitrofurantoin-Monohydrat

1 Tablette Nifurantin® 100 mg enthält 107,52 mg Nitrofurantoin-Monohydrat, entsprechend 100 mg Nitrofurantoin.

1 Tablette Nifurettten® enthält 21,5 mg Nitrofurantoin-Monohydrat, entsprechend 20 mg Nitrofurantoin.

Sonstige Bestandteile: Lactose, Glucose und Sucrose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Überzogene Tabletten zum Einnehmen, gelb gefärbt, rund.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiet

Nitrofurantoin darf nur verabreicht werden, wenn effektivere und risikoärmere Antibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind.

- Suppressivtherapie chronisch-obstruktiver Harnwegsinfektionen bei Patienten mit angeborener oder erworbener Abflussbehinderung der Harnwege
- Reinfektionsprophylaxe chronisch rezidivierender ascendierender Harnwegsinfektionen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach der Art der Behandlung. Wegen des geringen Wirkstoffgehaltes sind Nifurettten® besonders zur Anwendung bei Kindern geeignet.

Siehe oben stehende Tabelle

Die Einnahme von Nifurantin® 100 mg und Nifurettten® erfolgt während oder nach einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit.

Hinweise: Nifurantin® 100 mg und Nifurettten® sind glutenfrei.

Eine bräunliche Urinverfärbung ist ohne klinische Bedeutung.

4.3 Gegenanzeigen

Niereninsuffizienz, Anurie, Oligurie, pathologische Leberenzymwerte, Neuritis (vor allem Polyneuritis), Allergie gegen Nitrofurantoin oder einen der sonstigen Bestandteile, Mangel an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, 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

Vorsicht ist geboten bei Krankheitsbildern, die als Nebenwirkung von Nitrofurantoin auftreten können, wie chronische Lungenfibrose, Cholestase oder chronische Hepatitis.

	Anwendungsdauer	Tagesdosis Nitrofurantoin für Kinder und Erwachsene	Dosierung Nifurantin® 100 mg für Erwachsene
a) Akuttherapie	7 – 10 Tage	5 mg/kg KM	täglich 3 (– 4) Tabletten in 3–4 Einzelgaben (alle 8–6 Stunden)
b) intermittierende Langzeittherapie	2–3 x 14 Tage, mit 14tägigen Pausen	2–3mg/kg KM	täglich 1–2 Tabletten in 1–2 Einzelgaben
c) Rezidivtherapie	ca. 6 Monate	1,2 mg/kg KM	abends 1 Tablette, nach dem letzten Wasserlassen mit etwas Flüssigkeit

Vor Verordnung von Nifurantin® 100 mg/Nifurettten® sollten Nieren- und Leberfunktion überprüft werden, da bei Störungen dieser Funktionen mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Bei älteren Patienten muss stets mit einer eingeschränkten Nierenfunktion gerechnet werden.

Bei potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie akuten Lungenreaktionen (Atemnot, Husten, Lungeninfiltrationen, Fieber), schweren Hautreaktionen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse), Cholestase oder Sensibilitätsstörungen (Parästhesien, Ausfallsymptome) ist die Therapie sofort abzubrechen, keinen Reexpositionversuch durchführen.

Unter der Therapie mit Nifurantin® 100 mg/Nifurettten® sind Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten notwendig. Besonders ist zu achten auf veränderte biochemische Werte wie Erhöhung der Transaminasen, Nachweis von Antikörpern (SMA, ANA) sowie auf frühzeitige klinische Symptome von Leberschäden wie Übelkeit/Erbrechen, Ikterus, Druckgefühl im Oberbauch, reduzierter Allgemeinzustand und Appetitlosigkeit. Bei Langzeittherapie ist eine strikte Überwachung erforderlich.

Die Ergebnisse einiger Laboruntersuchungen, wie z.B. auf Glucose, Harnstoff, alkalische Phosphatase, Bilirubin oder Kreatinin können durch Nitrofurantoin falsch erhöht sein.

In den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft und in der Stillzeit darf Nifurantin® 100 mg/Nifurettten® nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (siehe auch unter 4.6).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Fructose-Intoleranz oder Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Nifurantin® 100 mg/Nifurettten® 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 Sulfipyrazon führen durch Hemmung der Nitrofurantoinausscheidung zu einer Kumulation des Nitrofurantoin. Nitrofurantoin soll nicht mit Nalidixinsäure, Penicillinen und halbsynthetischen Penicillinen kombiniert werden.

Einzelfall: Nitrofurantoin interagiert vermutlich mit Phenytoin, deshalb ist eine Kontrolle des Phenytoinspiegels erforderlich.

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 auch unter 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Nitrofurantoin 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).

In den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft und in der Stillzeit darf Nifurantin® 100 mg/Nifurettten® nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

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

Nitrofurantoin hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: besonders zu Therapiebeginn: gastrointestinale Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen), Nausea

Selten: besonders zu Therapiebeginn: Diarrhoe

Sehr selten: Pankreatitis infolge Reexposition; Parotitis

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel; Ataxie; Nystagmus

Häufig: besonders zu Therapiebeginn: Kopfschmerzen

Sehr selten: periphere Polyneuropathien mit den Symptomen Parästhesie und Sensibilitätsminderung (siehe auch unter 4.4)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Kristallurie

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberreaktionen: reversible Cholestase bis zur chronisch aktiven oder granulomatösen Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: allergische Reaktionen: Arzneimittelieber, Pruritus, urtikarielle Hautveränderungen, angioneurotisches Ödem

Sehr selten: transitorische Alopezie; allergische Reaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Autoimmunreaktionen (sog. Lupus-ähnliche Syndrome, „lupus-like syndromes“, mit Symptomen wie Exanthem, Arthralgie und Fieber); anaphylaktischer Schock; Auftreten ernster und lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, wenn Anzeichen einer akuten Leberschädigung wie Ikterus, Bauchschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl, Übelkeit/Erbrechen und Gewichtsverlust missachtet werden (siehe auch unter 4.4). Es handelt sich um idiosynkratische bzw. immunoallergische Reaktionen mit guter Prognose, sofern die Diagnose rechtzeitig gestellt und die Therapie mit Nitrofurantoin umgehend beendet wird. In der Literatur sind Todesfälle im Zusammenhang mit Nitrofurantoin-assoziierten Leberschädigungen berichtet worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Blutbildveränderungen (z.B. Eosinophilie, Thrombozytopenie, Agranulozytose und Neutropenie, Panzytopenie, akute hämolytische Anämie)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Lungenreaktionen: allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie

Sehr selten: Lungenfibrose; Asthmaanfalle

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: reversible Hemmung der Spermatogenese

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 Giftenfernung sollte nach Absprache

mit einer Gifteinformationszentrale 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

J01XE 01

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 *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	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 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

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 2011):

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>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.

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 1 Tablette Nifurantin® 100 mg) 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 1 Tablette Nifurantin[®] 100 mg bzw. von 5 Tabletten Nifuretten[®] (20 mg/Tbl.) im Vergleich zu einer Trinklösung bestimmt. Im Urin wurden für Nifurantin[®] 100 mg c_{max} mit durchschnittlich 60 µg/ml und t_{max} mit 4–5 Stunden gemessen, während die Nifuretten[®]-Werte für c_{max} bei ca. 65 µg/ml und für t_{max} ebenso bei 4–5 Stunden lagen. 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 Nifurantin[®] 100 mg 92 % und 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

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

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).

Reproduktionstoxizität

Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

In tiexperimentellen Untersuchungen wurde eine erhöhte Missbildungsrate beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Nifurantin[®] 100 mg: Calciumcarbonat; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.); Chinolingelb, Aluminiumsalz; Gelatine; Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.); Kartoffelstärke; Lactose-Monohydrat; Vorverkleisterte Stärke aus Mais; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Montanglycolwachs; Povidon K 25; Sucrose; Talkum; Titandioxid

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

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nifurantin[®] 100 mg: 3 Jahre

Nifuretten[®]: 3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nifurantin[®] 100 mg: Nicht über 25 °C lagern.

Nifuretten[®]: Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Nifurantin[®] 100 mg: PVC/Aluminium-Bliester in Faltschachteln mit 30, 50 und 100 überzogenen Tabletten.

Nifuretten[®]: PVC/PVDC/Aluminium-Bliester in Faltschachteln mit 50 überzogenen Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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. Zulassungsnummern

Nifurantin[®] 100 mg: 3000549.00.00

Nifuretten[®]: 3000551.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Nifurantin[®] 100 mg: 03.05.2005

Nifuretten[®]: 31.05.2005

10. Stand der Information

September 2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin