ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Furadantin retard Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 100 mg Nitrofurantoin in makrokristalliner Form.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 204,2 mg Laktose pro Kapsel.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert
Hartgelatinekapsel, retardiert, mit gelb-opaken Unterteil und gelb-opaken Oberteil

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Furadantin Retard Kapseln sind zur Behandlung der folgenden Infektionen, 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 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 aszendierender Harnwegsinfektionen.

Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Einsatz antibakteriell wirksamer Substanzen sind zu beachten.
Furadantin retard Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

	Anwendungsdauer	Tagesdosis Nitrofurantoin	Dosierung von 100 mg Hartkapseln, retardiert für Erwachsene
Akuttherapie der unkomplizierten Zystitis	5-7 Tage (max. 7 Tage)	5 mg/kg KG	täglich 3 (-4) Hartkapseln, retardiert in 3-4 Einzelgaben (alle 8-6 Stunden)
intermittierende Therapie (Suppressivtherapie)	2-3 x 14 Tage, mit 14-tägigen Pausen (max.	2-3 mg/kg KG	täglich 1-2 Hartkapseln, retardiert in 1-2

	3 Monate)		Einzelgaben
Rezidivtherapie (Reinfektionsprophylaxe)	max. 6 Monate (siehe Abschnitt 4.4)	1,2 mg/kg KG	abends 1 Hartkapsel, retardiert nach dem letzten Wasserlassen mit etwas Flüssigkeit

Patienten mit Niereninsuffizienz
Furadantin retard Kapseln sind bei Patienten mit Niereninsuffizient kontraindiziert (siehe 4.3). Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind therapeutisch wirksame Nitrofurantoin-Konzentrationen im Harn nicht mehr mit Sicherheit zu erreichen.

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

Kinder und Jugendliche
Nitrofurantoin ist bei Säuglingen unter 3 Monaten kontraindiziert (siehe 4.3). Furadantin retard Kapseln sind wegen des hohen Wirkstoffgehaltes für Kinder und Jugendliche nicht geeignet.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

Die Kapseln werden während oder nach den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen andere Nitrofurane
- Niereninsuffizienz (eGFR unter 45 ml/min)
- Oligurie, Anurie
- Akute und chronische Leberfunktionsstörung
- Neuritiden und Polyneuritis
- Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel (Symptom: hämolytische Anämie)
- Akute Porphyrien
- Schwangerschaft im letzten Trimenon (siehe 4.6)
- Frühgeborene und Säuglinge bis Ende des 3. Lebensmonats (wegen Gefahr der hämolytischen Anämie)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lungenreaktionen
Akute, subakute und chronische Lungenreaktionen wie interstitielle Pneumonie, bis hin zu tödlich verlaufenden Lungenfibrosen wurden bei Patienten beobachtet, die mit Nitrofurantoin behandelt wurden (siehe 4.8). Beim Auftreten von Lungenreaktionen wie z.B. Atemnot, Husten, Lungeninfiltrationen und Fieber ist die Therapie sofort abzubrechen und entsprechende Maßnahmen einzuleiten. Keinen Reexpositionsversuch durchführen.
Chronisch pulmonale Reaktionen (einschließlich Lungenfibrose und diffuse interstitielle Pneumonitis) können sich schleichend entwickeln.
Häufigkeit und Schwere dieser Reaktionen nimmt mit der Dauer der Anwendung zu. Je früher diese Reaktionen erkannt und behandelt werden, desto eher sind sie reversibel. 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. Bei Patienten, die eine Langzeittherapie erhalten (insbesondere bei älteren Patienten) ist eine enge Überwachung der pulmonalen Funktionen angezeigt.

Überempfindlichkeit
Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, können bereits nach einer Einzeldosis auftreten und lebensbedrohlich sein (siehe 4.8). Nitrofurantoin ist in diesen Fällen abzusetzen und eine adäquate ärztliche Behandlung erforderlich.

Überwachungsmaßnahmen
Vor der Verordnung von Nitrofurantoin sollten Nieren und Leberfunktion überprüft werden, da bei Störung 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.
Bei Langzeitbehandlung sind die Patienten hinsichtlich Hinweise auf Hepatitis (oder Leberschädigung), pulmonalen oder neurologischen Symptomen bzw. anderen Hinweisen auf Toxizität eng zu überwachen.

Nitrofurantoin ist abzusetzen, falls andere unerklärte pulmonale, hepatische, hämatologische oder neurologische Syndrome auftreten.

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
Polyneuropathien, einschließlich optischer Neuritis, die schwerwiegend oder irreversibel werden können, sind bei Patienten, die mit Nitrofurantoin behandelt wurden, aufgetreten und können lebensbedrohlich sein. Deshalb muss die Behandlung abgebrochen werden, falls Patienten Neuropathiesymptome, einschließlich Schmerz, Brennen, Kribbeln, Benommenheit und/oder Schwäche, entwickeln um der Entwicklung einer irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).
Risikofaktoren wie Anämie, Diabetes mellitus, Elektrolytstörungen und Vitamin B Mangel (insbesondere Folat) können das Auftreten verstärken.
Bei Patienten mit vorbestehender Polyneuropathie darf Nitrofurantoin nicht angewendet werden (siehe 4.3).

Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PD) – Mangel
Hämolytische Reaktionen unter Behandlung mit Nitrofurantoin wurden bei Patienten mit G6PD-Mangel berichtet. Bei Anzeichen einer Hämolyse ist Nitrofurantoin abzusetzen.
Bei Patienten mit bekanntem G6PD-Mangel ist Nitrofurantoin kontraindiziert (siehe 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 4.8). Bei Auftreten solcher Reaktionen ist die Therapie sofort abzubrechen. Keinen Reexpositionsversuch durchführen.

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

Nitrofurantoin ist nicht wirksam zur Behandlung von parenchymalen Infektionen einseitiger funktionsloser Nieren. Bei rezidivierenden oder schweren Fällen sollte ein chirurgischer Grund für eine Infektion ausgeschlossen werden.

Da vorbestehende Krankheitszustände Nebenwirkungen maskieren können, sollte Nitrofurantoin bei Patienten mit Lungenerkrankungen, bei Leberfunktionsstörungen, neurologischen Störungen und allergischer Diathese nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe 4.3).

Gastrointestinale Reaktionen können minimiert werden sofern das Arzneimittel zusammen mit Nahrung oder Milch eingenommen wird, bzw. durch Dosisanpassung.

Interaktionen mit Laboruntersuchungen
Die Ergebnisse einiger Laboruntersuchungen, wie z.B. auf Glucose, Harnstoff, alkalische Phosphatase, Bilirubin oder Kreatinin können durch Nitrofurantoin falsch erhöht sein.
Nach Einnahme von Nitrofurantoin kann sich der Urin gelb oder braun färben.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose- Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Erhöhte Absorption von Nitrofurantoin mit Nahrung oder Substanzen, die eine Magenentleerung verzögern.
- Verminderte Absorption von Nitrofurantoin bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antacida (auf Basis von Magnesium- oder Aluminiumsalzen) sowie von Metoclopramid.
- Verminderte renale Ausscheidung von Nitrofurantoin durch Probenecid und Sulfinpyrazon kann zu erhöhter Toxizität führen.
- Atropin und Propanthelin verzögern die Resorption und Elimination, erhöhen aber die Bioverfügbarkeit und die Wiederauffindungsrate im Harn.
- Verminderte antibakterielle Aktivität von Nitrofurantoin durch Carboanhydrase-Inhibitoren und Urinalkalisierung.
- harnansäuernde Mittel erhöhen die Wirksamkeit von Nitrofurantoin.
- Antibakterieller Antagonismus von Chinolon-Antiinfektiva, eine gleichzeitige Gabe von Nitrofurantoin und Chinolonen sollte vermieden werden.
- Mögliche Interferenz mit einigen Urintests auf Glukose (siehe 4.4).
- Typhus Vakzine (oral): Antibakterielle Substanzen inaktivieren Typhus Vakzine.
- Da Nitrofurantoin möglicherweise mit Phenytoin interagiert, ist eine Kontrolle des Phenytoinspiegels erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke.

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

Die Anwendung von Nitrofurantoin ist während des letzten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (wegen der Gefahr einer hämolytischen Anämie bei Neugeborenen, siehe 4.3). In den

ersten 6 Monaten der Schwangerschaft darf Nitrofurantoin nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko Bewertung angewendet werden.

Stillzeit
Nitrofurantoin geht in die Muttermilch über. Nitrofurantoin ist bei Säuglingen unter 3 Monaten kontraindiziert (wegen der Gefahr einer hämolytischen Anämie bei Neugeborenen, siehe 4.3). Vorsicht ist geboten während der Stillzeit eines Säuglings mit bekanntem oder vermutetem G6PD Enzymmangel, da Nitrofurantoin in die Muttermilch übergeht.
Nitrofurantoin darf in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko Bewertung angewendet werden.

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

Unter der Therapie mit Nitrofurantoin kann es zu Nebenwirkungen wie Schwindel und Benommenheit kommen, wodurch die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden in der folgenden Tabelle nach Systemorganklassen geordnet dargestellt, unter Nutzung der „Bevorzugte Bezeichnung“ entsprechend MedDRA. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
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:

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt	Sialadenitis Super-Infektionen durch *Pseudomonas*- oder *Candida*-Spezies (auf den Urogenital-trakt begrenzt)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	aplastische Anämie[a]
	Nicht bekannt	Blutbildveränderungen: Agranulozytose, Leukopenie, Granulozytopenie, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, megaloblastische Anämie und Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Dermatitis exfoliativa und Erythema multiforme (inkl. Stevens-Johnson Syndrom)
	Nicht bekannt	Allergische Hautreaktionen, manifestiert als Angioödem, makulopapulare, erythematöse, oder ekzematöse Eruptionen, Urtikaria, Hautausschläge und Pruritus, kutane Vaskulitis
		Autoimmunreaktionen (Lupus-ähnliche Syndrome[b]) mit Symptomen wie Exanthem, Arthralgie und Fieber; anaphylaktischer Schock
		Anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Verwirrtheit, Depression, Euphorie und psychotische Reaktionen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Nystagmus, Schwindel, Asthenie, Ataxie, Kopfschmerzen und Benommenheit
		Periphere Neuropathie (inkl. optische Neuritis) mit Symptomen und Beteiligung der Sensorik und Motorik; die Symptome können schwer oder irreversibel sein[c] (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Idiopathische intrakranielle Hypertension
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Chronische pulmonale Reaktionen[e] (siehe Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Lungenfibrose (siehe Abschnitt 4.4); Asthmaanfälle
	Nicht bekannt	Akute pulmonale Reaktionen[f], allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Erbrechen, abdominelle Schmerzen und Diarrhoe
	Nicht bekannt	Nausea und Anorexie Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Hepatische Reaktionen, einschließlich cholestatischer Ikterus und chronisch aktive Hepatitis[d] Anstieg der Transaminasen
	Nicht bekannt	Autoimmune Hepatitis, Lebernekrosen mit tödlichem Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Vorübergehende Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Kristallurie, Interstitielle Nephritis
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Nicht bekannt	Glukose-6-Phosphatdehydrogenase Mangelanämie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Arzneimittelfieber

a. Eine Beendigung der Therapie führte in der Regel zu einer Normalisierung des Blutbildes.
b. In Verbindung mit pulmonalen Reaktionen bei Gabe von Nitrofurantoin berichtet.
c. Bei ersten Anzeichen von neurologischen Symptomen sollte die Behandlung abgebrochen werden.
d. Über Todesfälle wurde berichtet. Cholestatischer Ikterus tritt im Allgemeinen bei Kurzzeittherapie auf (üblicherweise bis zu zwei Wochen). Chronisch aktive Hepatitis führt gelegentlich bei Langzeittherapie (üblicherweise nach 6 Monaten) zu hepatischen Nekrosen. Das Auftreten kann maskiert sein.
   Die Behandlung sollte bei ersten Anzeichen abgebrochen werden.
e. Chronische pulmonale Reaktionen treten selten bei Patienten auf, die eine Langzeittherapie über 6 Monate oder länger erhalten haben und sind bei älteren Patienten häufiger. Änderungen im EKG sind in Verbindung mit pulmonalen Reaktionen aufgetreten.
   Geringfügige Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Husten und Atemnot können signifikant sein.

Über Kollaps und Zyanose wurde selten berichtet. Der Schweregrad von chronischen pulmonalen Reaktionen und das Ausmaß der Rückbildung scheinen mit der Therapiedauer nach den ersten Anzeichen des Auftretens zusammenzuhängen. Es ist wichtig, die Symptome so früh wie möglich zu erkennen. Die pulmonale Funktion kann permanent beeinträchtigt bleiben, sogar nach Absetzen der Therapie.

f. Akute pulmonale Reaktionen treten meist innerhalb der ersten Behandlungswoche auf und sind nach Absetzen der Therapie reversibel. Akute pulmonale Reaktionen zeigen sich im Allgemeinen als Fieber, Schüttelfrost, Husten, Brustschmerz, Atemnot, pulmonale Infiltration mit Konsolidierung oder Pleuraerguss nach Röntgenaufnahme des Brustraums und Eosinophilie. Bei subakuten pulmonalen Reaktionen treten Fieber und Eosinophilie weniger häufig auf im Vergleich zur akuten Form.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Symptome

Symptome einer Überdosierung oder individuellen Überempfindlichkeit sind das verstärkte Auftreten von Nebenwirkungen, besonders Nausea und Erbrechen.

Therapie

Es existiert kein spezifisches Antidot. Im Falle einer kürzlichen Ingestion kann Nitrofurantoin hämodialysiert werden. Als Standardbehandlung gilt eine Auslösung von Emesis oder eine Magenspülung. Um die Ausscheidung des Arzneimittels im Urin zu fördern, sollte eine hohe Flüssigkeitsaufnahme aufrechterhalten werden, weiters fördert Alkalisierung des Urins die Ausscheidung. Die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch. Kontrolle des Blutbildes, der Leberfunktion, der Nierenfunktion und der Lungenfunktion wird empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Antibiotika, Nitrofuran-Derivate

ATC-Code: J01XE01

Wirkmechanismus

Nitrofurantoin ist ein Harnwegstherapeutikum aus der Gruppe der Nitrofurane.

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 v 10.0 (2020)

Erreger	**Sensibel**	**Resistent**
Enterobacterales[1, 2)]	≤64 mg/l	>64 mg/l
Staphylococcus spp. [1, 3)]	≤64 mg/l	>64 mg/l
Enterococcus spp. [1)]	≤64 mg/l	>64 mg/l
Streptococcus *spp.* (Gruppen A, B, C, G) [1, 4)]	≤64 mg/l	>64 mg/l
Aerococcus sanguinicola und *Aerococcus urinae* [1)]	≤16 mg/l	> 16 mg/l

[1)] Nur akute, unkomplizierte Zystitiden

[2)] Gilt nur für *Escherichia coli*

[3)] Gilt nur für *S. saprophyticus*

[4]Gilt nur für *Streptococcus agalactiae* (Gruppe B Streptokokken)

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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: Januar 2015):

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 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.
Nach Verabreichung von makrokristallinem Nitrofurantoin (Furadantin retard) per os wird der Wirkstoff langsamer resorbiert und damit auch protrahiert im Harn ausgeschieden. Dadurch werden kurzdauernde hohe Initialkonzentrationen vermieden, die Verträglichkeit von Furadantin retard-Kapseln verbessert und verlängerte Wirkspiegel im Harn erreicht (Wirkungsdauer: ca. 8 Stunden).

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 %.

Elimination
Nitrofurantoin wird nahezu vollständig über die Nieren durch Filtration (ca. 17 %) und Sezernierung im proximalen Tubulus (ca. 83 %) ausgeschieden, wobei jedoch ca. 50 % als unwirksame Metaboliten erscheinen, die eine gelbbraune Urinverfärbung bedingen. Nur 2 – 4% erscheinen in den Faeces. Die Eliminationshalbwertzeit bei normaler Nierenfunktion aus dem Plasma liegt zwischen 20 und 90 Minuten.

Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion:
Bei eingeschränkter Nierenfunktion liegen verzögerte Eliminationsverhältnisse vor. In Abhängigkeit vom Ausmaß einer Nierenfunktionsstörung besteht die Gefahr, dass in solchen Fällen die Nitrofurantoin-Konzentration im Harn und damit die antibakterielle Wirkung des Präparates abnimmt, toxisch wirksame Konzentrationen im Serum hingegen erreicht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

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. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine erhöhte Missbildungsrate beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Laktose
Maisstärke
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid
Chinolingelb (E-104)
Erythrosin (E-127)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/Aluminium

Packung mit 20 Kapseln, retardiert
Packung mit 50 Kapseln, retardiert
Packung mit 10 x 50 Kapseln (Bündelpackung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent, Northwood,
Dublin 9, D09 V504,Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 14328

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.12.1969
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.09.2016

10. STAND DER INFORMATION

09.2025

REZEPTFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rp, apothekenpflichtig