

Nitrofurantoin-ratiopharm® 100 mg Retardkapseln

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitrofurantoin-ratiopharm® 100 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 100 mg Nitrofurantoin in makrokristalliner Form.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 95 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

gelbe Hartkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nitrofurantoin-ratiopharm® 100 mg Retardkapseln 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 darf *Nitrofurantoin-ratiopharm®* 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.

	Anwendungsdauer	Tagesdosis Nitrofurantoin für Kinder und Erwachsene	Dosierung von 100 mg Hartkapseln, retardiert für Erwachsene
a) Akuttherapie der unkomplizierten Zystitis	5-7 Tage (max. 7 Tage)	3,6 mg/kg KG	täglich 2 (-3) Hartkapseln, retardiert in 2-3 Einzelgaben (alle 12-8 Stunden)
b) intermittierende Therapie (Suppressivtherapie)	2-3 x 14 Tage, mit 14-tägigen Pausen (max. 3 Monate)	2-3 mg/kg KG	täglich 1-2 Hartkapseln, retardiert in 1-2 Einzelgaben
c) 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

Art der Anwendung

Die Einnahme von *Nitrofurantoin-ratiopharm®* erfolgt während oder nach einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere Nitrofurane 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, 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 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 Infektionen.

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).

Kinder

Nitrofurantoin-ratiopharm® 100 mg Retardkapseln ist wegen des hohen Wirkstoffgehalts für Kinder nicht geeignet.

Ältere Patienten

Nitrofurantoin darf bei älteren Menschen nur verordnet und angewendet werden, wenn zuvor durch einen Nierenfunktionstest eine Niereninsuffizienz ausgeschlossen wurde und keine Oligurie oder Anurie vorliegt (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 Abschnitt 4.6).

Kanzerogenität

Aufgrund der vorliegenden Daten zum genotoxischen Potenzial 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.

Patienten mit Zucker-Intoleranzen

Nitrofurantoin-ratiopharm® enthält Lactose. 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

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.

Laborkontrollen

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

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. Daher sollten zur Empfängnisverhütung zusätzlich ergänzende (nicht hormonelle), empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

Nitrofurantoin-ratiopharm® 100 mg Retardkapseln

ratiopharm

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle 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 beim Neugeborenen, siehe Abschnitt 4.3).

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

Stillzeit

Nitrofurantoin geht in die Muttermilch über. Nitrofurantoin darf in der Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Fertilität

In Tierstudien beeinträchtigte Nitrofurantoin die Fertilität. Die Relevanz dieser Befunde für die therapeutische Anwendung ist nicht bekannt.

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

Sehr häufig kommt es unter der Therapie mit Nitrofurantoin zu Nebenwirkungen wie Schwindel, Ataxie oder Nystagmus, wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinflusst werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet:

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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
					Superinfektionen durch Pseudo- monas- oder Candida-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)	megaloblastäre Anämie
Erkrankungen des Immunsystems					
				Autoimmunreaktionen (sog. Lupus-ähnliche Syndrome, „lupus-like syndromes“, mit Symptomen wie Exanthem, Arthralgie	Kutane Vaskulitis

Nitrofurantoin-ratiopharm® 100 mg Retardkapseln

ratiopharm

				und Fieber); anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)	
Psychiatrische Erkrankungen					
			Verwirrtheit, Depression, Euphorie und psychotische Reaktionen		
Erkrankungen des Nervensystems					
Schwindel; Ataxie; Nystagmus	Kopfschmerzen*			periphere Polyneuro- pathien (inkl. optische Neuritis) mit den Symptomen Parästhesie und Sensibilitätsminderung (siehe Abschnitt 4.4)	Erhöhung des intrakraniellen Drucks
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	Lungenreaktionen: allergisches Lungen- ödem, interstitielle Pneumonie, Pleuritis, Atemnot, Husten und Brust- korbschmerz (s. Abschnitt 4.4)			Lungenfibrose (siehe Abschnitt 4.4); Asthmaanfälle	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes					
	gastrointestinale Beschwerden* (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen)		Diarrhoe*	Pankreatitis infolge Reexposition; Parotitis	
Leber- und Gallenerkrankungen					
		Leberreaktionen: reversible Chole- stase bis zur chronisch aktiven oder granuloma- tösen Hepatitis, Anstieg der Transaminasen			Lebernekrosen mit tödlichem Leber- versagen, autoimmune Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4)
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	

Nitrofurantoin-ratiopharm® 100 mg Retardkapseln

ratiopharm

Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
				Kristallurie	Interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
				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

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:

Nitrofurantoin-ratiopharm® 100 mg Retardkapseln

ratiopharm

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacterales</i> ^{1), 2)}	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ³⁾	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ⁴⁾	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ^{1), 5)}	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l

¹⁾ Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen

²⁾ nur *E. 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: Februar 2018):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
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>

° 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. Durch die Verwendung von makrokristallinem Wirkstoff in Nitrofurantoin-ratiopharm® verzögert sich die Resorption von Nitrofurantoin, wodurch hohe Initialkonzentrationen im Serum vermieden werden und die ZNS-Nebenwirkungen abnehmen. Bei normaler Nierenfunktion liegen die Urinspiegel zwischen 50 und 250 µg/ml. Bei eingeschränkter Nierenfunktion nehmen die Urinspiegel ab und die Serumkonzentrationen steigen an.

Nitrofurantoin-ratiopharm[®] 100 mg Retardkapseln

ratiopharm

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. Lympfspiegeln 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 bakterio-statischen Konzentrationen erzielt werden können. Durch die Kumulation wird die Gefahr der Nebenwirkungen erhöht.

Bioverfügbarkeit

In einer 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 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 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 wurde eine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. In höheren Dosierungen beeinträchtigte Nitrofurantoin die Spermatogenese.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Talkum, Maisstärke, gereinigtes Wasser, Gelatine, Chinolingelb, 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.

Nitrofurantoin-ratiopharm[®] 100 mg Retardkapseln

ratiopharm

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 50 Hartkapseln, retardiert

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

6043854.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig