

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nifurantin® 50 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Nitrofurantoin
1 Tablette enthält 50 mg Nitrofurantoin.
Sonstige Bestandteile: Lactose
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette
Zum Einnehmen, gelb gefärbt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Nifurantin® 50 mg ist 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 Nifurantin® 50 mg 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

Die Dosierung, bezogen auf den Wirkstoff Nitrofurantoin, richtet sich nach der Art der Behandlung.

Die Einnahme von Nifurantin® 50 mg erfolgt während oder nach einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit.

Akute Harnwegsinfekte:

Kommt es bei Nifurantin® 50 mg zu Verträglichkeitsproblemen, kann die 3-mal tägliche Gabe von 2 Tabletten auf 6-mal täglich 1 Tablette verteilt werden.

Hinweise:

Nifurantin® 50 mg Tabletten sind glutenfrei.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Nitrofurantoin und 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 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 Atembe-

schwerden/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 kön-

	Anwendungsdauer	Tagesdosis Nitrofurantoin	Dosierung Nifurantin® 50 mg
a) Akuttherapie der unkomplizierten Zystitis	5-7 Tage (max. 7 Tage)	5 mg/kg KM	täglich 6 (-8) Tabletten in 3-4 Einzelgaben (alle 8-6 Stunden)
b) intermittierende Therapie (Suppressivtherapie)	2-3x 14 Tage, mit 14-tägigen Pausen (max. 3 Monate)	2-3 mg/kg KM	täglich 2-4 Tabletten in 1-2 Einzelgaben
c) Rezidivtherapie (Reinfektionsprophylaxe)	max. 6 Monate (siehe Abschnitt 4.4)	1,2 mg/kg KM	abends 1(-2) Tabletten, nach dem letzten Wasserlassen mit etwas Flüssigkeit

nen 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 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

Die Dosierung von Nitrofurantoin richtet sich nach Art der Behandlung und dem Körpergewicht. Nifurantin® 50 mg ist wegen des hohen Wirkstoffgehaltes für Kinder nicht geeignet. Für diese Patienten empfiehlt sich die Gabe von Nifureten® (20 mg Nitrofurantoin).

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).

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 Nifurantin® 50 mg nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.6).

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.

Patienten mit Zucker-Intoleranzen

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nifurantin® 50 mg 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, harnsäuernde Mittel erhöhen die Wirksamkeit von Nitrofurantoin. Probenecid und Sulfinpyrazon führen durch Hemmung der Nitrofurantoinausscheidung zu einer Kumulation des Nitrofurantoin.

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 zu-

sätzlich ergänzende (nicht hormonelle) empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

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 potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Anwendung von Nifurantin® 50 mg 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 Nifurantin® 50 mg nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Nitrofurantoin geht in die Muttermilch über. Nifurantin® 50 mg 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

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:

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
					Super-Infektionen durch Pseudomonas- 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 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)	Erhöhung des intrakraniellen Drucks
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	Lungenreaktionen: allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie, Pleuritis, Atemnot, Husten und Brustkorbschmerz (siehe 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 Cholestase bis zur chronisch aktiven oder granulomatösen Hepatitis, Anstieg der Transaminasen			Lebernekrosen mit tödlichem Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), Auto-immune Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
allergische Reaktionen: Arzneimittelfieber, Pruritus, urtikarielle Hautveränderungen, angio-neurotisches Ödem				Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), transitorische Alopezie	DRESS-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
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 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

J01XE01

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 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

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> ^{1), 2)}	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ³⁾	≤ 64 mg/l	> 64 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> 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⁾ 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: Januar 2017):

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

Nitrofurantoin wird rasch und nahezu vollständig im Darm resorbiert und in alle Gewebe und Körperflüssigkeiten verteilt (einschließlich Muttermilch und Plazenta), ohne therapeutisch wirksame Spiegel im Serum und den meisten Geweben zu erreichen. Im Nierengewebe erreicht Nitrofurantoin Kon-

zentrationen, wie sie für eine Abtötung von harnwegspathogenen Keimen benötigt werden.

Bei Gabe mit dem Essen verzögert sich die Resorption des Nitrofurantoin, wodurch die durch hohe initiale Serumkonzentrationen bedingten ZNS-Nebenwirkungen (Breachreiz und Schwindel) der Substanz abnehmen. Bei gleichzeitiger Einnahme mit dem Essen wird außerdem die Resorption von Nitrofurantoin erhöht.

Die Elimination von unverändertem Nitrofurantoin erfolgt hauptsächlich renal (40 %), ein kleiner Teil wird auch durch die Galle ausgeschieden und der Rest zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Bei normaler Nierenfunktion werden bei Verwendung therapeutischer Dosen üblicherweise Urinspiegel zwischen 50 und 250 µg/ml erreicht. Bakteriostatisch wirksame Konzentrationen lassen sich über 6-8 Stunden nachweisen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion nehmen die Urinspiegel ab, und die Serumkonzentrationen können auf toxische Werte ansteigen. Es gibt eine annähernd lineare Beziehung zwischen dem Anteil an renal ausgeschiedenem Nitrofurantoin und der Kreatinin-Clearance.

In den Fäzes werden nur 2 % des aktiven Nitrofurantoin wiedergefunden, und es werden auch nach Langzeittherapie keine nennenswerten Darmflora-Veränderungen beobachtet.

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 mutagene/kanzerogenes Potential 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, Alginsäure, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister in Falt-schachteln mit 30, 40, 42, 50, 56, 60, 80, 84, 98, 100, 196 und 200 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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
 info@apogepha.de
 www.apogepha.de

8. Zulassungsnummer

6338035.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

5. Dezember 2005

10. Stand der Information

Februar 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig