

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Uro-Tablinen
50 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 50 mg Nitrofurantoin in makrokristalliner Form.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Gelbe, runde, konvexe Tabletten mit einer einseitigen Kreuzbruchkerbe als Snap-Tab und einer Facette.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Uro-Tablinen sind zur Behandlung der folgenden Infektion, die durch Nitrofurantoin-empfindliche Erreger verursacht wird, angezeigt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1):

- akute, unkomplizierte Zystitis (der Frau).

Für folgende 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 antimikrobiell wirksamer Substanzen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach der Art der Behandlung.

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

| | | | |
|--|-----------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| | Anwendungsdauer | Tagesdosis Nitrofurantoin für | Dosierung von 50-mg- Tabletten für |
|--|-----------------|----------------------------------|---------------------------------------|

| | | Kinder und Erwachsene | Erwachsene |
|--|--|-----------------------|---|
| Akuttherapie der unkomplizierten Zystitis | 5–7 Tage (max. 7 Tage) | 3–5 mg/kg KG | täglich 4–6 Tabletten aufgeteilt in 3–4 Gaben (4 x 1 bzw. 3 x 2) |
| Intermittierende Therapie (Suppressivtherapie) | 2- bis 3-mal 14 Tage, mit 14-tägigen Pausen (max. 3 Monate) | 2–3 mg/kg KG | täglich 2–3 Tabletten in 2–3 Einzelgaben |
| Rezidivtherapie (Reinfektionsprophylaxe) | max. 6 Monate (siehe Abschnitt 4.4) | 1,2 mg/kg KG | abends 1 Tablette nach dem letzten Wasserlassen mit etwas Flüssigkeit |

Die Einnahme von Uro-Tablinen erfolgt während oder nach einer Mahlzeit mit ausreichend 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, Anurie,
- pathologische Leberenzymwerte,
- Glucose-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 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 anaphylaktischer und anaphylaktoider 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, Elektrolytungleichgewichte 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-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel/hämolytische Reaktionen

Hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit Nitrofurantoin wurden bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel berichtet. Bei Anzeichen einer Hämolyse muss die Behandlung abgebrochen werden. Patienten mit bekanntem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel dürfen Nitrofurantoin nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Alkohol

Auf Alkoholenuss sollte unter der Therapie mit Nitrofurantoin verzichtet werden.

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 Zuckerintoleranzen

Uro-Tablinen enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Uro-Tablinen 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.

Nitrofurantoin kann zu Erbrechen und Durchfall führen (siehe Abschnitt 4.8). Daher kann die Wirksamkeit anderer eingenommener Arzneimittel, wie z. B. oraler Kontrazeptiva, beeinträchtigt werden. Aus diesem Grund sollten zur Empfängnisverhütung während und einen Monat nach der Behandlung zusätzlich 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 (siehe auch unter Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Anwendung von Uro-Tablinen 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 dürfen Uro-Tablinen nicht angewendet werden, es sei denn, dieses ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Nitrofurantoin geht in die Muttermilch über. Uro-Tablinen dürfen in der Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, dieses 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 Pseudomonas- oder Candida-spezies (auf den Urogenitaltrakt begrenzt) |

| 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 Blutes und des Lymphsystems | | | | | |
| | | | | Blutbildveränderungen (z. B. Eosinophilie, Thrombozytopenie, Agranulozytose und Neutropenie, Leukozytopenie, Panzytopenie, akute hämolytische Anämie, siehe Abschnitt 4.4) | megaloblastäre Anämie |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | |
| allergische Reaktionen: Arzneimittelfieber | | | | Autoimmunreaktionen (sog. Lupus-ähnliche Syndrome, „lupus-like syndromes“, mit Symptomen wie Exanthem, Arthralgie, Eosinophilie, Fieber, positiver Coombs-Test, antinukleäre Antikörper, Antikörper gegen glatte Muskulatur oder gegen Glomeruli); anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen inkl. anaphylaktischer Schock, z. T. lebensbedrohlich (siehe Abschnitt 4.4) | Kutane Vaskulitis |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | | |
| | | | Verwirrtheit, Depression, Euphorie und psychotische Reaktionen | | |

| 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 Nervensystems | | | | | |
| Kopfschmerzen (besonders zu Therapie- beginn) ¹ sowie Schwindel ¹ , Ataxie ¹ , Nystagmus ¹ | | | | periphere Polyneuropathien (inkl. optische Neuritis, siehe Abschnitt 4.4) mit teilweise irreversiblen Symptomen Muskelschwäche, Parästhesie und Sensibilitätsminder- ung (Hypästhesie, Hypothesmästhesie), Benommenheit | Erhöhung des intrakraniellen Drucks |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | |
| | Lungenreaktion en: allergisches Lungenödem, Lungeninfiltrati- onen („Nitrofurantoin- Pneumonie“), interstitielle Pneumonie, Pleuritis, Atemnot, Husten und Brustkorbschme- rz (siehe Abschnitt 4.4) | | | Lungenfibrose (irreversible, siehe Abschnitt 4.4); Asthmaanfälle | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | | | | | |
| Besonders zu Therapiebeginn: zentralnervös bedingte gastrointestinale Beschwerden ¹ (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen) | | | Diarrhö (besonders zu Therapiebe- ginn) | Pankreatitis, Parotitis | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | | |
| | | Leber- reaktionen: reversible Cholestase bis zur | | | Lebernekrosen mit tödlichem Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), |

| 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) |
|--|--|--|---|---|--|
| | | lebensbedrohli- chen chronisch aktiven oder granulomatöse n Hepatitis, Anstieg der Transaminasen | | | Autoimmune Hepatitis |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | | | |
| allergische Hautveränderun- gen (z. B. Exanthem, Pruritus, Urtikaria), Angioödem | | | | Erythema nodosum, Erythema multiforme, Stevens-Johnson- Syndrom, Lyell- Syndrom (z. T. lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4), transitorische Alopezie | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | |
| | | | | Kristallurie | Interstitielle Nephritis |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | | | |
| | | | | reversible Hemmung der Spermatogenese | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | |
| | | | | Kreislaufkollaps | Harmlose Gelb- oder Braunfärbung des Urins |

¹Sehr häufig auftretende Begleiterscheinungen wie zentralnervös bedingte gastrointestinale Störungen und andere zentralnervöse Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie und Nystagmus können oft durch eine Verringerung der Dosis, Aufteilung auf mehrere Einzeldosen und Einnahme zu den Mahlzeiten vermindert oder beseitigt werden.

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.

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 | ≤ 64 mg/l | > 64 mg/l |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ¹ | ≤ 64 mg/l | > 64 mg/l |
| <i>Enterococcus</i> spp. ¹ | ≤ 64 mg/l | > 64 mg/l |
| <i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ^{1,2} | ≤ 64 mg/l | > 64 mg/l |

¹Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen.

²Gilt 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 aufgrund 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 2016):

Üblicherweise empfindliche Spezies**Aerobe grampositive Mikroorganismen***Enterococcus faecalis**Staphylococcus saprophyticus*[°]**Aerobe gramnegative Mikroorganismen***Escherichia coli***Von Natur aus resistente Spezies****Aerobe gramnegative 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 EigenschaftenResorption

Nitrofurantoin wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. 4–5 Stunden nach oraler Eingabe von 100 mg Nitrofurantoin werden maximale Urinkonzentrationen von 37–60 µg erreicht. Durch die Verwendung von makrokristallinem Wirkstoff 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.

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

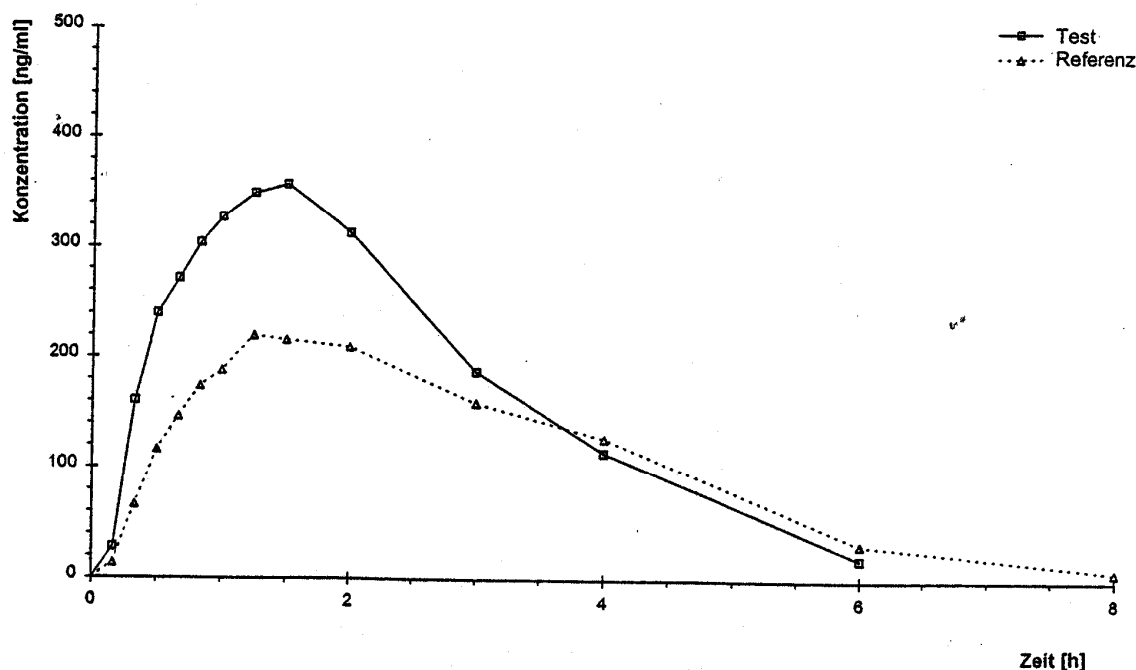
Nitrofurantoin wird sehr rasch aus dem Körper ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion aus dem Plasma liegt zwischen 20 und 90 Minuten. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über die Nieren. 20 % der aktiven Substanz werden durch glomeruläre Filtration und ca. 80 % 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

Eine im Jahr 2001 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden ergab im Vergleich zur Referenz (wässrige Lösung von 50 mg Nitrofurantoin):

| | Testpräparat | Referenz |
|---|---------------|---------------|
| Maximale Plasmakonzentration (C_{\max} [ng/ml]): | 431,9 ± 142,6 | 247,3 ± 87,6 |
| Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{\max} [h]): | 1,49 ± 0,81 | 1,67 ± 0,96 |
| Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$ [$\mu\text{g} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$]): | 1,107 ± 0,270 | 0,865 ± 0,319 |



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 vergrößerten 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 KG, bei Ratten 604 mg/kg KG. Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannt 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

Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. In höheren Dosierungen beeinträchtigt Nitrofurantoin die Spermatogenese.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Den Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Uro-Tablinen sind in Packungen mit 50 und 100 Tabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 02 00 10*
Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

Mitvertrieb
Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMER

6165534.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.03.2004

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).