ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norfloxacin-ratiopharm 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Norfloxacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Runde, weiße Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Norfloxacin-ratiopharm 400 mg Filmtabletten werden angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten bakteriellen Infektionen, die durch Norfloxacin-empfindliche Keime verursacht sind:

- komplizierte und unkomplizierte, akute und chronische Cystitis und Pyelitis
- chronische Prostatitis
- unkomplizierte Pyelonephritis

Offizielle Richtlinien in der Verschreibung, wie z. B. länderspezifische Empfehlungen zum angemessenen und sinnvollen Einsatz von antibakteriellen Substanzen, sollen beachtet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Erwachsene nehmen 1 Filmtablette (400 mg Norfloxacin) 2-mal pro Tag ein.

Bei Frauen mit akuter, unkomplizierter Entzündung der Harnblase hat sich häufig eine 3-tägige Therapie mit Norfloxacin in der empfohlenen Dosierung als ausreichend erwiesen.

Die Therapiedauer mit Norfloxacin-ratiopharm 400 mg Filmtabletten bei Infektionen der Harnwege beträgt bei Erwachsenen üblicherweise 7-10 Tage.

Im Fall von chronischer Prostatitis wurden mit der empfohlenen Dosierung gute Erfolge bei einer Behandlungsdauer von 4 Wochen erzielt.

Die Symptome bei Harnwegsinfektionen, wie Brennen bei Wasserlassen, Schmerzen und Fieber, klingen im Allgemeinen nach 1-2 Tagen ab. Trotzdem sollte die Therapie mit Norfloxacin-ratiopharm 400 mg Filmtabletten bei chronisch rezidivierenden

Harnwegsinfektionen bis zu 12 Wochen fortgesetzt werden. Falls ein adäquates Ansprechen auf die Behandlung innerhalb der ersten 4 Wochen erreicht wird, kann die Dosis auf 400 mg pro Tag (1 Filmtablette Norfloxacin-ratiopharm 400 mg täglich) reduziert werden.

Derzeit stehen keine klinischen Daten über eine länger als 8-wöchige Behandlungsdauer zur Verfügung.

Ältere Patienten

Auch ältere Patienten sollten 1 Filmtablette (400 mg Norfloxacin) 2-mal pro Tag einnehmen. Bei dieser Patientengruppe ist normalerweise keine Dosisanpassung erforderlich, solange keine signifikant eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Für nicht dialysepflichtige Patienten mit einer Kreatinin-clearance $< 30 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ beträgt die empfohlene Dosierung 1 Filmtablette (400 mg Norfloxacin) pro Tag. Bei dieser Dosierung liegen die Konzentrationen in den entsprechenden Körperflüssigkeiten und Geweben über der MHK für die meisten Norfloxacin-empfindlichen Erreger von Harnwegsinfektionen.

Kinder und Jugendliche

Norfloxacin-ratiopharm 400 mg Filmtabletten sind kontraindiziert bei Kindern und heranwachsenden Jugendlichen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit oder der Zufuhr von Milch eingenommen werden.

Die Filmtabletten werden vorzugsweise morgens oder abends eingenommen.

Wird nur 1 Tablette pro Tag eingenommen, sollte die Einnahme stets zur gleichen Tageszeit erfolgen.

Norfloxacin-hältige orale Arzneimittel werden nicht zur Therapie der akuten oder chronischen komplizierten Pyelonephritis empfohlen.

Es sollte nach Möglichkeit eine Empfindlichkeitstestung des verursachenden Infektionserregers auf Norfloxacin durchgeführt werden – auch wenn die Therapie bereits vor Erhalt der Ergebnisse begonnen wird.

Im Falle von Therapieversagern sollte in mikrobiologischen Untersuchungen eine eventuelle Resistenz der bakteriellen Erreger ermittelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder verwandte Chemotherapeutika aus der Gruppe der Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Norfloxacin soll in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Norfloxacin ist kontraindiziert bei Patienten mit aus der Anamnese bekannter Sehnenentzündung und/oder Sehnenruptur, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Fluorchinolonen aufgetreten ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Norfloxacin ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase, da keine ausreichenden Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung bei diesen Gruppen vorliegen

und da - aufgrund von Ergebnissen aus Tierversuchen - Gelenknorpelschädigungen beim noch nicht ausgewachsenen Organismus nicht völlig ausgeschlossen werden können.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Norfloxacin kann schwere, unter Umständen tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen) hervorrufen, die gelegentlich schon nach der ersten Einnahme auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollte geraten werden, beim Auftreten solcher Reaktionen die Einnahme sofort abzubrechen und ihren behandelnden Arzt oder den Notarzt zu verständigen, der geeignete Notfallmaßnahmen einleiten wird.

Sehnenentzündung und/oder Sehnenruptur

Bei Patienten mit akuter oder zurückliegender Verletzung, Entzündung oder Ruptur der Achillessehne sollte Norfloxacin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Sehnenentzündungen und/oder Sehnenrupturen (besonders der Achillessehne) können unter Fluorochinolon-Antibiotika vorkommen. Solche Ereignisse sind insbesondere bei älteren Patienten beobachtet worden und bei solchen, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt worden sind. Bei den ersten Anzeichen von Sehnen Schmerzen oder Anzeichen einer Entzündung der Achillessehne muss die Therapie mit Norfloxacin sofort abgebrochen und der Patient entsprechend behandelt werden.

Anwendung bei Patienten mit Epilepsie und anderen ZNS-Störungen

Norfloxacin sollte bei Patienten mit bekanntem Anfallsleiden (Epilepsie) oder anderen Leiden, die die Krampfbereitschaft erhöhen, nur eingesetzt werden, wenn dazu eine dringende klinische Notwendigkeit besteht. In seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Norfloxacin erhielten, Krämpfe beobachtet. Norfloxacin kann bei Patienten mit bekannten oder vermuteten psychiatrischen Erkrankungen, Halluzinationen und/oder Verwirrtheit zum plötzlichen Auftreten oder der Verschlimmerung vorhandener Symptome führen. Beim Auftreten von Krampfanfällen sollte die Behandlung mit Norfloxacin ausgesetzt werden.

Periphere Polyneuropathie

Bei Patienten, die Chinolone, einschließlich Norfloxacin erhielten, wurden seltene Fälle von sensorischer oder sensomotorischer axonaler Polyneuropathie (die kleinen und/oder großen Axone betreffend) mit Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie und Schwäche berichtet. Die Behandlung mit Norfloxacin sollte bei Patienten, die Neuropathiesymptome entwickeln, einschließlich Schmerz, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl und/oder Schwäche oder bei denen Defizite der Empfindung leichter Berührungen, der Schmerz-, Temperaturempfindung, des Lagesinns, Vibrationsempfindens und/oder der motorischen Stärke auftreten, abgebrochen werden, um der Entwicklung einer irreversiblen Schädigung vorzubeugen.

Herzerkrankungen

Vorsicht ist geboten wenn Fluorchinolone, einschließlich Norfloxacin, bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls angewendet werden. Solche Risikofaktoren sind z. B.:

- angeborene Verlängerung des QT-Intervalls
- gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Neuroleptika).
- unbehandelte Störungen des Elektrolyt-Gleichgewichts (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Begleitmedikationen. In diesen Patientengruppen ist daher bei der Anwendung von

Fluorchinolonen, einschließlich Norfloxacin, Vorsicht angezeigt.
(Siehe Abschnitte 4.2 unter „Dosierung bei älteren Patienten“, 4.5, 4.8, 4.9).

Anwendung bei Patienten mit Myasthenia gravis

Norfloxacin kann die Symptome der Myasthenia gravis bis hin zur lebensbedrohlichen Schwäche der Atemmuskulatur verschlimmern. Bei jeglichem Anzeichen von Atemstörungen sind die entsprechenden Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion muss vor Anwendung von Norfloxacin das Nutzen-Risiko-Verhältnis streng abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann die Harnkonzentration von Norfloxacin verringert sein, da Norfloxacin in erster Linie über die Nieren ausgeschieden wird.

Kristallurie

Bei einer Langzeitbehandlung sollte auf das Auftreten einer Kristallurie geachtet werden. Obwohl eine Kristallurie unter normalen Bedingungen bei einer Dosierung von 2 mal täglich 400 mg nicht zu erwarten ist, sollte vorsorglich die empfohlene Tagesdosis nicht überschritten werden und die Zufuhr einer ausreichenden Flüssigkeitsmenge sichergestellt sein, um einen ausreichenden Hydratationszustand und eine adäquate Urinausscheidung zu garantieren.

Photosensibilisierung

Bei Patienten, die mit Substanzen aus dieser Stoffklasse behandelt wurden und die sich starker Sonnenbestrahlung ausgesetzt hatten, sind Photosensibilisierungsreaktionen beobachtet worden. Während der Behandlung mit Norfloxacin sollte intensive Sonnenbestrahlung sowie die Benutzung von Solarien vermieden werden. Falls Photosensibilisierungsreaktionen auftreten, muss die Behandlung abgebrochen werden.

G6PD- (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase)Mangel

Bei Patienten mit latentem oder akutem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel sind durch Chinolone verursachte hämolytische Reaktionen möglich.

Pseudomembranöse Kolitis

Das Auftreten von schweren und anhaltenden Durchfällen während oder nach der Therapie kann ein Anzeichen der sehr selten vorkommenden pseudomembranösen Kolitis sein. In solchen Fällen muss die Behandlung sofort abgebrochen und eine entsprechende Therapie (z. B. Vancomycin, 4-mal 250 mg pro Tag, oral) eingeleitet werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

Cholestatische Hepatitis

Über Cholestatische Hepatitis wird im Zusammenhang mit Norfloxacin häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollte geraten werden, die Behandlung abzubrechen und ihren Arzt zu verständigen, wenn sich Anzeichen bzw. Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, wie Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Juckreiz oder druckempfindliches Abdomen.

Sehstörungen

Wenn die Sehkraft beeinträchtigt wird oder andere Erkrankungen der Augen auftreten, sollte sofort ein Augenarzt konsultiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro Antagonismus wurde zwischen Norfloxacin und Nitrofurantoin beobachtet. Eine gleichzeitige Gabe von Nitrofurantoin und Norfloxacin sollte deshalb vermieden werden.

Probenecid verringert die Harnausscheidung von Norfloxacin, der Norfloxacin-Serumspiegel wird jedoch nicht beeinflusst.

Norfloxacin hemmt CYP 1A2, was zu Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, die ebenfalls durch dieses Enzym verstoffwechselt werden, führen kann.

Bei gleichzeitiger Gabe von Chinolonen und Theophyllin wurde über erhöhte Theophyllin-Spiegel berichtet. Es wurde auch über einzelne Fälle von Theophyllin-assoziierten Nebenwirkungen während der gleichzeitigen Therapie mit Theophyllin und Norfloxacin berichtet. Die Theophyllin-Plasmakonzentrationen sollten deshalb kontrolliert und die Dosierung ggf. entsprechend angepasst werden.

Unter Chinolonen, auch unter Norfloxacin, kommt es nachgewiesenermaßen zu einer Hemmung des Abbaus von Coffein. Dies kann zu einer verzögerten Ausscheidung und einer entsprechend verlängerten Plasma-Halbwertszeit von Coffein führen. Wenn möglich sollte deshalb während der Behandlung mit Norfloxacin die Einnahme coffeinhaltiger Medikamente (z.B. bestimmte Analgetika) vermieden werden.

Berichtet wurde über erhöhte Konzentrationen an Ciclosporin im Serum bei gleichzeitiger Gabe von Norfloxacin. Die Ciclosporin-Konzentrationen im Serum sollten deshalb überwacht werden, und eine entsprechende Dosisanpassung durchgeführt werden.

Chinolone, einschließlich Norfloxacin, können die Wirkung des oralen Antikoagulans Warfarin oder seiner Derivate verstärken. Werden diese Arzneimittel gleichzeitig gegeben, sollten die Prothrombinzeit oder andere geeignete Gerinnungsparameter sorgfältig überwacht werden.

Sonstige Arzneimittel (Eisenpräparate, Antazida oder Produkte mit Magnesium, Aluminium, Calcium oder Zink): die gleichzeitige Gabe von Norfloxacin mit Calcium-haltigen Multi-Vitaminpräparaten, Produkten, die Eisen oder Zink enthalten, Antacida oder Sucralfat vermindern die Resorption von Norfloxacin mit der Folge erniedrigter Konzentrationen im Serum und im Urin. Norfloxacin sollte deshalb entweder 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Zufuhr solcher Produkte eingenommen werden. Diese Einschränkung gilt nicht für H₂-Rezeptorantagonisten.

Orale Nährlösungen und Molkereiprodukte (Milch oder Milchprodukte wie Joghurt) vermindern die Resorption von Norfloxacin. Norfloxacin sollte deshalb mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Zufuhr solcher Produkte eingenommen werden.

Untersuchungen an Tieren zufolge kann die gleichzeitige Gabe von Chinolonen mit Fenbufen zu Krampfanfällen führen. Die gleichzeitige Gabe von Chinolonen und Fenbufen sollte deshalb vermieden werden.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Norfloxacin sollte wie andere Fluorchinolone mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und II, trizyklische Antidepressiva, Makrolide). (Siehe Abschnitt 4.4 unter „Herzkrankungen“).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Schwangeren Frauen darf Norfloxacin nicht verordnet werden, da nur unzureichende Daten über die Sicherheit zur Anwendung bei dieser Patientengruppe vorliegen und basierend auf tierexperimentellen Untersuchungen Gelenkknorpelschädigungen beim heranwachsenden Organismus nicht völlig ausgeschlossen werden können. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keinerlei Anhaltspunkte für nachweisbare teratogene Effekte. Norfloxacin tritt in das Nabelschnurblut und das Fruchtwasser über.

Stillzeit

Es ist allgemein bekannt, dass Chinolone in die Muttermilch ausgeschieden werden. Wenn stillende Mütter mit Norfloxacin behandelt werden, muss abgestillt werden.

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

Norfloxacin kann die Reaktionsfähigkeit soweit beeinflussen, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne festen Halt beeinträchtigt ist. Dies gilt besonders zu Beginn der Behandlung, bei Dosissteigerung oder Präparatewechsel sowie im Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie, reduzierter Hämatokrit, Verlängerung der Prothrombinzeit

Selten: Hämolytische Anämie, manchmal in Verbindung mit einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische/Anaphylaktoide Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Stimmungsschwankungen, Depression, Angstgefühl, Nervosität, Reizbarkeit, Euphorie, Desorientierung, Halluzinationen, Verwirrtheit, psychische Störungen und psychotische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit/Benommenheit.

Selten: Parästhesien, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Polyneuropathie einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Krampfanfälle und möglicherweise Verschlimmerung einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen, vermehrter Tränenfluss

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes (berichtet vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren für QT-Intervall-Verlängerung), Elektrokardiogramm QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)

Gefäßerkrankungen

Selten: Petechien, hämorrhagische Bullae/Papeln mit Vaskulitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Bauchschmerzen und -krämpfe, Sodbrennen, Durchfall und Nausea
Selten: Erbrechen, Appetitlosigkeit, pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4), Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Cholestatische Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis
Gelegentlich: Anstieg von AST (SGOT), ALT (SGPT) und alkalischer Phosphatase.
Nicht bekannt: Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Rash
Selten: Hautreaktionen, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse („Lyell-Syndrom“), Erythema exsudativum multiforme („Stevens-Johnson-Syndrom“), Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4), Juckreiz und Urtikaria, Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rhabdomyolyse.
Selten: Sehnen-, Sehnenscheidenentzündung (siehe Abschnitt 4.4). Muskel- und/oder Gelenkschmerzen, Gelenkentzündung
Sehr selten: Sehnenrisse (z.B: Achillessehne) (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Kristallurie.
Selten: Interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Vaginal-Candidosen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Müdigkeit

Hinweis:

Photosensibilität wurde bei Patienten beobachtet, die während der Behandlung mit Arzneimitteln vom Chinolon-Typ dem Sonnenlicht ausgiebig ausgesetzt waren oder Solarien benutzt hatten (phototoxische Reaktionen, Photosensibilisierung mit Blasenbildung, Hautrötung, -schwellung, -verfärbungen); (siehe Abschnitt 4.4).

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Im Fall einer akuten Überdosierung sollte der Magen durch Auslösen von Erbrechen oder durch eine Magenspülung entleert werden. Der Patient ist sorgfältig zu beobachten und sollte, falls nötig, eine symptomatische und unterstützende Behandlung erhalten. Auf eine ausreichende Hydratation ist zu achten, um eine Kristallurie zu vermeiden. Es sollte ein Überwachungs-EKG geschrieben werden, weil es möglicherweise zu QT-Intervall-Verlängerungen kommt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Norfloxacin ist ein bakterizides Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone.

ATC-Code:

J01MA06

Wirkmechanismus

Norfloxacin hemmt die Synthese der bakteriellen Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch Inhibierung der bakteriellen Topoisomerase II (Gyrase) und Topoisomerase IV.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im wesentlichen von dem Quotienten aus Serumspitzenkonzentration (C_{max}) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers bzw. von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der MHK des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Norfloxacin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Veränderung der Zielstrukturen: Der häufigste Resistenzmechanismus gegen Norfloxacin und andere Fluorchinolone besteht in Veränderungen der Topoisomerase II oder IV als Folge einer Mutation.
- Andere Resistenzmechanismen führen zu einer Erniedrigung der Konzentration von Fluorchinolonen am Wirkort. Hierfür verantwortlich sind eine verminderte Penetration in die Bakterienzelle aufgrund einer verringerten Bildung von Porinen oder eine erhöhte Ausschleusung aus der Zelle durch Effluxpumpen.
- Übertragbare, plasmidkodierte Resistenz wurde bei *Escherichia coli* und *Klebsiella* spp. nachgewiesen.

Es besteht eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Norfloxacin mit anderen Fluorchinolonen.

Grenzwerte

Norfloxacin wird unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihen getestet. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte:

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobakterien	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Das Vorkommen von Resistenzen kann geographisch und zeitlich für bestimmte Keime unterschiedlich sein. Informationen zur lokal vorliegenden Resistenzsituation erscheinen wünschenswert, besonders bei der Behandlung von schweren Infektionen. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Norfloxacin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen sollte eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Norfloxacin erfolgen.

Prävalenz der erworbenen Resistenz auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2007):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> [°]
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen) [°]
<i>Serratia marcescens</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> ^s
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin sensibel)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Campylobacter jejuni</i> ^s
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i> ^{&}
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin resistent)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

& Bei Isolaten von Patienten mit unkomplizierter Cystitis beträgt die Resistenzrate <10 %, sonst >10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Norfloxacin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Bei gesunden Probanden beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 40 %.

Nach Verabreichung einer Dosis von 400 mg werden nach 1 Stunde Serumkonzentrationen von 1,5 µg/ml erreicht.

Die durchschnittliche Serumhalbwertszeit beträgt 3-4 Stunden und ist unabhängig von der Dosis. Die Halbwertszeit verdoppelt sich bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

Die mittleren Konzentrationen in Körperflüssigkeiten bzw. -geweben, die 1-4 Stunden nach Gabe von 2-mal 400 mg Norfloxacin gemessen wurden, lagen zwischen 1,6-7,3 µg/ml.

Norfloxacin wird nach teilweiser Metabolisierung über die Nieren und biliär ausgeschieden.

Die renale Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion, was sich auch an der hohen renalen Clearance erkennen lässt (etwa 275 ml/min).

Norfloxacin liegt im Urin als unveränderte Substanz und in Form von 6 aktiven Metaboliten mit geringer antibakterieller Wirkung vor. Die nicht metabolisierte Form macht mehr als 70 % der Gesamtausscheidung aus. Die bakterizide Wirkung von Norfloxacin wird durch den pH-Wert im Urin nicht beeinflusst.

Konzentrationen von 2,5 mg/l im menschlichen Serum führen zu einer Plasmaproteinbindung von nahezu 13,8 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wie bei anderen Chinolonen auch, führte die Verabreichung von Norfloxacin zu Arthropathien bei Tieren in der Wachstumsphase. Ähnliche Krankheitsbilder wurden bei erwachsenen Tieren nicht beobachtet. Die Serumspitzenspiegel, die in Tierversuchen bei Dosierungen gemessen wurden, die Gelenksknorpelschädigungen verursachten, liegen weit oberhalb der bei Kindern unter der Therapie auftretenden Konzentrationen. Trotzdem sollten Kinder, aufgrund der Tatsache, dass die klinische Erfahrung bei dieser Patientengruppe begrenzt ist, nicht mit Norfloxacin behandelt werden.

Bei Mäusen und Ratten wurden keine embryotoxischen Effekte beobachtet, während bei Kaninchen und Affen hohe Dosen von Norfloxacin zu einer erhöhten Embryoletalität geführt haben.

Norfloxacin kann in Dosierungen weit oberhalb der therapeutischen Dosis durch eine Hemmung von Topoisomerasen genotoxische Effekte in Säugetierzellen auslösen.

Einige Fluorochinolone besitzen schwache photomutagene oder phototumorogene Effekte *in vitro* oder im Tierversuch.

Es wurden keine weiteren signifikanten teratogene, mutagene oder karzinogene Effekte beobachtet.

Im Laufe der Zeit der therapeutischen Anwendung gab es keine Gründe, die eine mögliche Kataraktbildung in der Folge von Norfloxacinwirkung vermuten lassen. Ein Versuch mit Norfloxacin, der diese schädigende Eigenschaft klären könnte, wurde nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon, Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Cellulose, wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, gereinigtes Wasser, Hypromellose, Talkum, Farbe Titandioxid (E 171), Propylenglycol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung aufbewahren.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister

OP mit 2 Filmtabletten
OP mit 6 Filmtabletten
OP mit 7 Filmtabletten
OP mit 10 Filmtabletten
OP mit 14 Filmtabletten
OP mit 20 Filmtabletten
OP mit 30 Filmtabletten
OP mit 50 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert Schweitzer-Gasse 3
A-1140 Wien
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22818

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Dezember 1998
Datum der Verlängerung der Zulassung: 6. Jänner 2008

10. STAND DER INFORMATION

12/2015

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten