

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Unidrox 600 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 600 mg Prulifloxacin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 76 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Gelbe, längliche Filmtabletten

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1. Anwendungsgebiete**

Unidrox ist zur Behandlung von durch empfindliche Erreger verursachten Infektionen bei folgenden Indikationen geeignet:

- Akute unkomplizierte Infektionen der unteren Harnwege (einfache Zystitis).
- Komplizierte Infektionen der unteren Harnwege.
- Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis.
- Akute bakterielle Rhinosinusitis.

Bei einfacher Zystitis, akuten Exazerbationen, chronischer Bronchitis und akuter bakterieller Rhinosinusitis sollte Unidrox nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.

Eine akute bakterielle Rhinosinusitis sollte nach aktuellen nationalen oder regionalen Richtlinien zur Behandlung von Atemwegsinfektionen adäquat diagnostiziert werden. Zur Behandlung von bakterieller Rhinosinusitis sollte Unidrox nur bei Patienten angewendet werden, bei denen die Symptome weniger als 4 Wochen dauern. Bei der Auswahl der antibiotischen Behandlung von Infektionskrankheiten beim Patienten sollte das lokale Empfindlichkeitsmuster auf Antibiotika berücksichtigt werden.

Die offiziellen Leitlinien für die korrekte Anwendung antibakterieller Wirkstoffe sollten berücksichtigt werden.

### **4.2. Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die indikative Dosierung für Erwachsene ist Folgende:

- Patienten mit akuten unkomplizierten Infektionen der unteren Harnwege (einfache Zystitis): eine einzige 600 mg Tablette ist ausreichend.
- Patienten mit komplizierten Infektionen der unteren Harnwege: eine 600 mg Tablette einmal pro Tag über maximal 10 Behandlungstage.
- Patienten mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis: eine 600 mg Tablette einmal pro Tag über maximal 10 Behandlungstage.
- Patienten mit akuter bakterieller Rhinosinusitis: eine 600 mg Tablette einmal pro Tag über maximal 10 Behandlungstage.

Die Dauer der Behandlung für komplizierte Infektionen der unteren Harnwege und akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis hängt von der Schwere der Erkrankung und der klinischen Entwicklung des Patienten ab und muss nach Remission/Verschwinden der Symptome noch mindestens 48 – 72 Stunden fortgeführt werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Aufgrund von Sicherheitsbedenken sollte Unidrox nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

### Art der Anwendung

Unidrox - Filmtabletten sollen mit Wasser unter Berücksichtigung der Nahrungsaufnahme (siehe Abschnitt 4.5) eingenommen werden.

### **4.3. Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen andere, verwandte Antibiotika des Chinolon Typs oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kinder vor der Pubertät oder Jugendliche unter 18 Jahren mit nicht abgeschlossener Skelettentwicklung.
- Patienten, in deren Anamnese Sehnenerkrankungen vorkommen, die mit der Verabreichung von Chinolonen verbunden sind.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von Prulifloxacin sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Prulifloxacin sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Erkrankungen des ZNS, welche zu Krämpfen prädisponieren oder die Krampfschwelle senken, muss Unidrox, genau wie alle anderen Chinolone auch, mit Vorsicht angewendet werden.

Fluorchinolone, einschließlich Prulifloxacin, lösen neuromuskuläre Blockaden aus und können Muskelschwäche bei Patienten mit Myasthenia gravis verschlimmern. Daher wird Prulifloxacin für Patienten mit bekannter Myasthenia gravis nicht empfohlen.

Wie bei anderen Chinolonen kann die Exposition gegenüber Sonne oder ultravioletten Strahlen bei mit Prulifloxacin behandelten Patienten zu phototoxischen Reaktionen führen. Übermäßige Sonneneinstrahlung oder ultraviolette Strahlen sollten während der Behandlung mit

Unidrox vermieden werden. Bei phototoxischen Reaktionen muss die Behandlung abgebrochen werden.

Patienten mit einem latenten oder bekannten Glucose-6-Phosphatdehydrogenase Mangel sind bei Behandlung mit antimikrobiellen Wirkstoffen der Chinolon-Gruppe für hämolytische Reaktionen prädisponiert. Aus diesem Grund sollte Unidrox nur mit Vorsicht angewendet werden.

Wie für andere Chinolone berichtet, können selten Ereignisse einer Rhabdomyolyse auftreten, die durch Myalgie, Asthenie, Anstieg der CPK- und Myoglobin Plasmawerte sowie eine rasche Verschlechterung der Nierenfunktion gekennzeichnet sind.

In diesen Fällen muss der Patient sorgfältig überwacht werden, und es müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, einschließlich der Möglichkeit, die Behandlung abzubrechen.

Die Verwendung von Chinolonen korreliert manchmal mit dem Einsetzen von Kristallurie. Patienten, die mit Arzneimittel dieser therapeutischen Gruppe behandelt werden, sollten einen angemessenen Wasserhaushalt aufrechterhalten, um eine Urinkonzentration zu vermeiden.

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Unidrox bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung wurde nicht bewertet.

Bei der Verschreibung einer Antibiotikatherapie sollten lokale und / oder nationale Richtlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika berücksichtigt werden.

Aortenaneurysma und Dissektion, und Herzklappenregurgitation/ insuffizienz

Epidemiologische Studien berichten von einem erhöhtem Risiko eines Aortenaneurysmas und einer Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Einnahme von Fluorchinolonen.

Fälle von Aortenaneurysma und Dissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer therapeutischer Optionen bei Patienten mit Aneurysmen in der Familienanamnese, oder angeborenen Herzklappenfehlern haben, oder Patienten, bei denen vorbestehende Aortenaneurysmen und/oder Dissektionen oder ein Herzklappenfehler diagnostiziert wurden, oder andere Risikofaktoren oder vorbelastende Umstände bestehen

- sowohl für Aortenaneurysmen und Dissektionen und Herzklappenregurgitation/- insuffizienz (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder vaskuläre Ehlers-Danlos-Krankheit, Turner-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis, Behçet-Krankheit, Bluthochdruck, rheumatoide Arthritis bekannte Atherosklerose) oder zusätzlich
- für Aortenaneurysmen und Dissektionen (z. B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis, oder bekannte Atherosklerose, oder Sjögren-Syndrom), oder zusätzlich
- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. infektiöse Endokarditis).

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektionen sowie ihrer Ruptur kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Patienten sollten unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen, im Fall von Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie bei plötzlich auftretenden Unterleibs-, Brust- oder Rückenschmerzen unverzüglich in der Notaufnahme einen Arzt aufsuchen müssen.

Die Exposition an Sonnenlicht oder UV-Strahlung kann bei mit Prulifloxacin, oder bei mit anderen Chinolonen behandelten Patienten, Phototoxizität bewirken. Außerordentlich starkes Aussetzen an Sonnenlicht oder UV-Strahlung sollte daher während der Behandlung mit Unidrox vermieden werden; falls Phototoxizität auftritt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Patienten mit latenter oder unzureichender Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenaseaktivität neigen eher zu hämolytischen Reaktionen, wenn sie mit zur Gruppe der Chinolone gehörigen Antibiotika behandelt werden, und deshalb sollte Unidrox mit Vorsicht verabreicht werden.

Wie auch in Verbindung mit anderen Chinolonen gemeldet, kann in seltenen Fällen Rhabdomyolyse auftreten, die durch Muskelschmerzen, Asthenie, Anstieg der Plasmaspiegel von CPK und Myoglobin und rapider Verschlechterung der Nierenfunktion gekennzeichnet ist. In diesen Fällen muss der Patient sorgfältig beobachtet werden und es müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, eventuell auch Abbruch der Behandlung.

Die Verwendung von Chinolonen ist manchmal mit dem Entstehen von Kristallurie verbunden; Patienten welche mit Arzneimitteln derselben therapeutischen Gruppe behandelt werden, sollten während der Behandlung auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, um die Konzentration des Harns zu vermeiden.

Verträglichkeit und Wirksamkeit von Unidrox bei Patienten mit Leberinsuffizienz sind nicht untersucht worden.

Bei der Verschreibung einer Antibiotikabehandlung sollten die lokalen und/oder nationalen

Richtlinien zur korrekten Anwendung von Antibiotika berücksichtigt werden.

#### *Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen*

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Prulifloxacin sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

#### *Tendinitis und Sehnenruptur*

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe und

bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Prulifloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

Die Patienten müssen darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass die Behandlung bei Anzeichen einer Gelenkentzündung, Myalgie, Gelenkschmerzen oder Entzündungen abgebrochen werden muss und das betroffene Körperteil oder die betroffenen Gliedmaßen nicht beansprucht werden dürfen, bis eine Tendinitis ausgeschlossen werden kann.

### *Periphere Neuropathie*

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Prulifloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

### *Hepatische Funktionsstörung*

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Unidrox bei Patienten mit Leberinsuffizienz sind nicht untersucht worden. Da keine spezifischen Studien vorliegen, ist es nicht möglich, eine Dosierung für Patienten mit Leberinsuffizienz zu bestimmen. Bei diesen Patienten ist demnach die Überwachung der Plasmaspiegel die zuverlässigste Methode für die Bestimmung der Dosierung.

### *Renale Funktionsstörung*

Da keine spezifischen Studien vorliegen, ist es nicht möglich, eine Dosierung für Patienten mit Niereninsuffizienz (Patienten mit Creatinin-Clearance < 60 ml/min) anzugeben. Bei diesen Patienten ist demnach die Überwachung der Plasmaspiegel die zuverlässigste Methode zur Bestimmung der Dosierung.

### *QT-Zeit Verlängerung*

Einige andere Substanzen aus der Klasse der Fluorchinolone stehen im Verdacht eine Verlängerung des QT- Intervalls hervorzurufen. Prulifloxacin zeigt ein sehr geringes Potential die QT Zeit zu verlängern.

### *Sehstörungen*

Wenn das Sehvermögen beeinträchtigt wird oder Auswirkungen auf die Augen wahrgenommen werden, ist unverzüglich ein Augenarzt hinzuzuziehen.

### *Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö*

Diarrhö, insbesondere wenn diese schwer, anhaltend und/oder blutig ist und während oder nach der Behandlung mit Prulifloxacin auftritt (auch mehrere Wochen nach der Behandlung), könnte symptomatisch für die Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö (CDAD) sein. CDAD kann in unterschiedlicher Schwere von leicht bis lebensbedrohlich auftreten, wobei die schwerste Form die pseudomembranöse Colitis ist (siehe Abschnitt 4.8). Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten

in Erwägung zu ziehen, die während oder nach der Behandlung mit Prulifloxacin eine schwere Diarrhö entwickeln. Wenn der Verdacht auf CDAD besteht oder diese Erkrankung bereits bestätigt wurde, sollte die laufende Behandlung mit antibakteriellen Wirkstoffen, einschließlich Prulifloxacin, unverzüglich abgebrochen und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Antiperistaltische Arzneimittel sind in dieser klinischen Situation kontraindiziert. Außerdem sollten entsprechende Maßnahmen zur Infektionskontrolle ergriffen werden, um das Risiko einer Übertragung zu verringern.

#### *Dysglykämie*

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte, einschließlich Hypo- und Hyperglykämie, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z.B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglucosewerte empfohlen.

#### **Unidrox enthält Lactose**

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

#### **Unidrox enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin, Aluminium- oder Magnesium-haltigen Antacida oder Präparate die Eisen und Calcium enthalten, wird die Absorption von Unidrox verringert; deshalb sollte Unidrox 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Gabe solcher Verbindungen eingenommen werden.

Gleichzeitige Einnahme von Prulifloxacin und Milch resultiert in einer Verringerung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und vermindert die renale Rückresorption von Prulifloxacin, während die Nahrungsaufnahme die Plasmaspitzen-Spiegel verzögert und reduziert.

Die Ausscheidung von Prulifloxacin über den Harn verringert sich bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Fenbufen mit bestimmten Chinolonen kann ein erhöhtes Risiko für Krämpfe bestehen, aus diesem Grund muss die gleichzeitige Gabe von Fenbufen und Unidrox sorgfältig abgewogen werden.

Chinolone können Hypoglykämie bei Diabetikern, die hypoglykämische Arzneimittel zu sich nehmen, verursachen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Unidrox und Theophyllin kann eine leichte Abnahme der Theophyllin-Clearance verursachen, die allerdings keine klinische Relevanz haben dürfte. Trotzdem ist, wie auch bei den anderen Chinolonen, die Kontrolle der Theophyllinspiegel im Plasma bei jenen Patienten ratsam, die unter Stoffwechselstörungen leiden oder Risikofaktoren aufweisen.

Chinolone können die Wirkung oraler Gerinnungshemmer wie Warfarin und dessen Derivaten steigern; falls genannte Arzneimittel zusammen mit Unidrox verabreicht werden, ist eine genaue Kontrolle mittels Prothrombintest oder anderen geeigneten Gerinnungstests empfehlenswert.

Präklinische Daten haben gezeigt, dass Nifedipin die Phototoxizitätswirkung von Prulifloxacin verstärken kann.

Im Laufe der klinischen Entwicklung von Unidrox sind bei gleichzeitiger Gabe von Unidrox zusammen mit anderen, zur Behandlung der im Abschnitt 4.1 aufgeführten Krankheiten angewendeten Arzneimitteln, keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen beobachtet worden.

### *Dysglykämie*

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte, einschließlich Hypo- und Hyperglykämie, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z.B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglucosewerte empfohlen.

## **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Prulifloxacin in der Schwangerschaft vor.

Studien an Versuchstieren zeigen keine teratogene Wirkung. Andere Reproduktions-toxische Wirkungen wurden nur bei vorhandener maternaler Toxizität (siehe Abschnitt 5.3) beobachtet.

### **Stillzeit**

Bei Versuchen mit Ratten wurde gezeigt, dass Prulifloxacin die Plazenta passiert und in hohen Dosen in die Muttermilch übertritt. Wie auch andere Chinolone, verursacht Prulifloxacin Gelenkerkrankungen bei heranwachsenden Tieren, deshalb ist Prulifloxacin in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

## **4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Chinolone können Schwindelanfälle und Benommenheit verursachen. Der Patient sollte demnach abwarten, wie er auf die Behandlung mit dem Arzneimittel reagiert, bevor er Fahrzeuge lenkt, Maschinen bedient oder Tätigkeiten ausübt, die Aufmerksamkeit und Koordination erfordern.

## **4.8. Nebenwirkungen**

Die hier erwähnten Nebenwirkungen ergaben sich aus den klinischen Studien zu Unidrox, Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit ausgenommen. Der Großteil der Nebenwirkungen war leicht oder mäßig.

Zur Bestimmung der Häufigkeit ist folgende Klassifizierung angewandt worden: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ) nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<b>MedDRA Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
gelegentlich	Anorexie
selten	Appetitverlust
Nicht bekannt	Hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Psychiatrische Erkrankungen*</b>	
selten	Schlafstörungen, Benommenheit, Verwirrtheit
<b>Erkrankungen des Nervensystems*</b>	
gelegentlich	Kopfweh, Schwindel

selten	Verändertes Geschmacksempfinden, psychomotorische Agitation
<b>Augenerkrankungen*</b>	
selten	Okulare Hyperämie
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*</b>	
selten	Hörstörungen („zugefallene“ Ohren)
<b>Gefäßerkrankungen**</b>	
selten	Fliegende Hitze (Hot Flush)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
häufig	Epigastralgie
gelegentlich	Bauchschmerzen, Diarrhö, Nausea, Gastritis und Erbrechen
selten	abnormer Stuhl, gastrointestinale Störungen, Aufstoßen, Geschwüre im Mund, Stomatitis angularis, Dyspepsie, Flatulenz, Indigestion, Beschwerden in der Mundhöhle, orale Candidosen, Glossitis, gastrische Dilation
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
gelegentlich	Pruritus, Rash, Hautausschlag
selten	Gesichtsekzem, Gesichtserthem, Urticaria
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*</b>	
selten	Generalisierte Gelenksschmerzen, Knöchelschmerzen, Muskelstörungen, Muskelzucken
nicht bekannt	Exazerbation von Myasthenia gravis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*</b>	
selten	Fieber
<b>Untersuchungen</b>	
selten	Erhöhung von Albumin, Alkalischer Phosphatase, ALT, AST, Blut-Calcium, Monozyten, Lymphozyten, WBC, $\gamma$ GTund Bilirubin

\*In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

\*\* Fälle von Aortenaneurysma und Dissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden ebenfalls gemeldet (Häufigkeit unbekannt):  
anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, einschließlich Angioödem, Dyspnoe, Stevens-Johnson-Syndrom, Hypoglykämie, Hypoästhesie, Parästhesie, Tremor, arzneimittelbedingte Dermatitis, Rhabdomyolyse, Phototoxie, Tachykardie, pseudomembranöse Colitis.

Die Behandlung mit Unidrox kann mit asymptomatischer Kristallurie ohne Veränderung der Creatininspiegel verbunden sein, mit Änderung der Leberfunktionswerte und mit Eosinophilie. In den beobachteten Fällen waren diese Änderungen asymptomatisch und von vorübergehender Natur.

Während der Behandlung mit Unidrox können Nebenwirkungen oder Veränderungen der Laborwerte, die bei anderen Chinolonen auftreten und hier nicht angeführt wurden, nicht vollkommen ausgeschlossen werden.

Erfahrungen seit der Vermarktung von Prulifloxacin zeigen sporadische Fälle von Sehnenbeschwerden (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 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**

Bei Mäusen, Ratten und Hunden (weiblich und männlich) hatte die orale Einzelgabe bis zu 5000 mg/kg keine letale Auswirkung.

Informationen zur Überdosierung bei Menschen liegen nicht vor; Unidrox ist in Dosen bis zu 1200 mg/Tag über 12 Tage an gesunde Freiwillige verabreicht worden und hat sich als gut verträglich erwiesen.

Bei akuter Überdosierung muss der Magen durch Erbrechen oder Magenspülung entleert werden. Der Patient muss sorgfältig beobachtet werden und es sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fluorchinolone, ATC-Code: J01MA17

Prulifloxacin ist ein zur Gruppe der Fluorchinolone gehöriges Breitbandantibiotikum mit hoher Wirksamkeit. Nach oraler Gabe wird Prulifloxacin im Gastrointestinaltrakt resorbiert und sofort in den wirksamen Metaboliten Ulifloxacin umgewandelt (siehe Abschnitt 5.2).

#### Wirkungsmechanismus:

In vitro zeigt Unidrox große Wirkung gegenüber einem breiten Spektrum Gram-positiver und Gram-negativer Bakterienstämme. Die Antibakterielle Wirkung von Prulifloxacin basiert auf der selektiven Hemmung der DNS-Gyrase, ein wesentliches bakterielles Enzym bei Transkriptions-, Reparatur- und Duplikationsprozessen der DNS.

#### Resistenzmechanismus:

Das Auftreten von Resistenzen gegen Prulifloxacin (wie auch gegen andere Fluorchinolone) geschieht gewöhnlich aufgrund von Spontanmutationen in der bakteriellen DNS-Gyrase. Kreuzresistenzen zu anderen Fluorchinolonen wurden in vitro beobachtet.

Wegen seines besonderen Wirkungsmechanismus besteht keine Kreuzresistenz zwischen Prulifloxacin und Antibiotika anderer Gruppen. Dies bedeutet, dass Unidrox auch bei Vorhandensein von Bakterienstämmen wirksam sein kann, die gegen Aminoglykoside, Penicilline, Cephalosporine und Tetracycline resistent sind.

#### Inhibitions-Intervall:

Die Empfindlichkeitskriterien wurden Anhand der NCCLS Daten zur antibakteriellen Aktivität und der pharmakokinetischen Parameter des Produktes definiert. Folgende Empfindlichkeitskriterien sind empfohlen: Empfindlich: MHK  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ , intermediär empfindlich: MHK  $> 1$  bis  $< 4 \mu\text{g/ml}$ , resistent: MHK  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ .

#### Antibakterielles Spektrum:

Es sollte berücksichtigt werden, dass die Empfindlichkeit der Erreger geographisch und zeitlich für bestimmte Spezies variieren kann und daher sind lokale Informationen über Resistenzen insbesondere bei Behandlung von schweren Infektionen notwendig. Es sollte der Rat von Experten eingeholt werden, wenn die lokale Verbreitung von Resistenzen eine Behandlung mit dem Wirkstoff bei einigen Arten von Infektionen in Frage stellt.

Die in der nachfolgenden Tabelle angeführten Informationen zeigen das antibakterielle Spektrum von Prulifloxacin:

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>	
Gram-positive aerobe Mikroorganismen	<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-empfindlich) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> §
Gram-negative aerobe Mikroorganismen	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koserii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella</i> sp.

	<i>Shigella</i> sp. (einschließlich <i>S. flexneri</i> und <i>S. sonnei</i> )
Anaerobe Mikroorganismen	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Prevotella intermedia</i>
<b>Spezies, bei denen Resistenzen Probleme verursachen können</b>	
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen	<i>Enterococcus avium</i> § <i>Enterococcus faecalis</i> § <i>Enterococcus faecium</i> §
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> § <i>Escherichia coli</i> (einschließlich enterohemorrhagische und enterotoxische Stämme) <i>Serratia marcescens</i> §
<b>Von Natur aus resistente Organismen</b>	
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen	vancomycin-resistente <i>Enterocokken</i> methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen	<i>Providencia stuartii</i>
Anaerobe Mikroorganismen	<i>Bacteroides</i> sp. <i>Clostridium difficile</i>

§ Spezies, die von Natur aus mittlere Empfindlichkeit zeigen

### Sonstige Angaben

In den in vitro Studien hat sich die antibakterielle Wirkung von Prulifloxacin durch eine bessere Bakterienpenetration und eine längere post-antibiotische Wirkung im Vergleich zu den Referenz-Fluorchinolonen ausgezeichnet.

### 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Prulifloxacin ist das Pro-Drug des wirksamen Metaboliten, Ulifloxacin.

#### Resorption:

Prulifloxacin wird beim Menschen nach oraler Gabe sehr schnell resorbiert ( $T_{max}$  = zirka 1h) und zu Ulifloxacin metabolisiert; nach Einzeldosis von 600 mg beträgt die durchschnittliche Plasmakonzentration von Ulifloxacin 1,6 µg/ml und die AUC ist 7,3 µg·h/ml. Innerhalb von 2 Tagen nach Beginn der Behandlung nach einmal täglicher Verabreichung betragen  $C_{max}$  und AUC 2,0 µg/ml bzw. 7,6 µg·h/ml.

Durch die Nahrungsaufnahme wird die Plasmakonzentration von Ulifloxacin leicht reduziert, verändert jedoch nicht die AUC.

#### Verteilung:

Beim Menschen steigt das Verhältnis Lunge/Plasma der durchschnittlichen Konzentration von Unidrox mit der Zeit an. Nach 24 Stunden erreicht der wirksame Metabolit Ulifloxacin durchschnittliche Gewebekonzentrationen, die 5-mal über denen im Plasma liegen. Dies bestätigt die bei Versuchstieren erhaltenen Ergebnisse, bei denen die Ulifloxacin-Konzentrationen in Lunge und Niere höher als die im Plasma waren (respektive 1,2 – 2,8-fach und 3 – 8-fach).

Daten zur Eindringtiefe von Ulfloxacin in Geweben der menschlichen Nasennebenhöhlen zeigten AUC Verhältnisse zwischen Gewebe und Plasma von 3,0 für Siebbein und 2,4 für Nasenmuscheln.

Die sowohl *in vitro* als *ex vivo* untersuchte Proteinbindung beim Menschen entspricht ungefähr 50 %, unabhängig von der Arzneimittelkonzentration.

Die niedrige Ulfloxacin-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit nach i.v. Verabreichung bei Hunden und wiederholter p.o. Verabreichung bei Menschen beweist, dass Ulfloxacin die Blut-Hirn-Schranke nur schwer überwindet.

#### Metabolismus:

Das metabolische Profil von Prulifloxacin ist bei Tieren und Menschen vergleichbar. Studien an Tieren haben ergeben, dass der Metabolismus von Prulifloxacin während der Darmresorption beginnt und in die Leber vervollständigt wird.

Außer der Metabolisierung zu Ulfloxacin sind andere geringere Metaboliten identifiziert worden, zum Beispiel die Diolform und einige Derivate wie Glucuronid, das Oxo-Derivat und Ethylendiamin-Derivate, deren Konzentration und Aktivität im Vergleich zum Wirkstoff unbedeutend sind.

Bei den *in vitro* Studien sind keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit den Isoenzymen des Cytochroms P-450 beobachtet worden, abgesehen von einer geringfügigen Hemmung des CYP1A1/2, was einer leichten Verminderung der Theophyllin-Clearance entspricht. Da die Methylxanthine, insbesondere Theophyllin, das wichtigste Substrat des Isoenzym CYP1A1/2 darstellen, kann der Grad der Wechselwirkung mit anderen Substraten des Isoenzym (s. Warfarin) als inferior betrachtet werden.

#### Ausscheidung:

Die Halbwertszeit des wirksamen Metaboliten Ulfloxacin liegt bei ungefähr 10 Stunden, sowohl nach Einzelgabe als auch bei wiederholten Gaben im Steady-state beim Menschen, bei Tieren (Ratten, Hunde und Affen) liegt sie zwischen 2 und 12 Stunden.

Studien mit der markierten Substanz bei Menschen haben ergeben, dass die Elimination hauptsächlich über den Stuhl erfolgt. Nach der oralen Verabreichung von 600 mg beträgt die in Harn und Stuhl nachgewiesene Radioaktivität insgesamt ungefähr 95%. Diese Ergebnisse bestätigen, was durch Studien an Tieren (Ratten, Hunde und Affen) aufgezeigt wurde.

Die über den Harn ausgeschiedene Menge Ulfloxacin beträgt 16,7 % der verabreichten Dosis auf Molaritätsbasis und die renale Clearance von Ulfloxacin beträgt ungefähr 170 ml/min.

Die renale Elimination von Ulfloxacin erfolgt mittels glomerulärer Filtration und aktiver Sekretion.

#### Ältere Patienten

Das pharmakokinetische Profil von Prulifloxacin bei älteren Patienten ähnelt dem der Erwachsenen, ohne altersabhängige Veränderungen, weswegen Veränderungen der Dosierung bei älteren Patienten nicht für notwendig erachtet werden.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz erreicht der durchschnittliche Plasmapeak von Ulfloxacin nach der oralen Gabe von 600 mg Unidrox Werte zwischen 1,30 und 1,62 µg/ml. Die Werte der AUC schwanken zwischen 13,71 und 23,33 µg\*h/ml und die Halbwertszeit zwischen 12,3 und 32,4 Stunden. Im Vergleich zu gesunden Freiwilligen nimmt die renale Clearance von Ulfloxacin im Verhältnis zur Schwere der Insuffizienz ab.

### 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Toxizität bei wiederholter Gabe:

Die meist betroffenen Organe bei Studien über Toxizität bei wiederholter waren der Gelenkknorpel, Nieren, Gastrointestinaltrakt und Leber. Keine toxische Wirkung wurde am Gelenkknorpel (junge Hunde) bei einer 3-mal höheren Dosis als die therapeutische Dosis gefunden; bei Leber (Hunde) und Nieren (Hunde und Ratten) bei einer Dosierung, die 6, 10 und 12-mal höher als die therapeutische Dosis war, wurden keine toxischen Wirkungen festgestellt.

Die Substanz verlängert nicht den QT Intervall in vivo und zeigt in vitro keine hemmende Wirkung auf die verzögerten Kaliumrektifikationsströme (HERG).

#### Reproduktionstoxizität:

Reproduktions-Toxizitätsstudien zeigten keine teratogene Wirkung; Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder die Entwicklung des Embryos und des Fötus wurden nur in Verbindung mit maternaler Toxizität beobachtet.

#### Mutagenität:

Standard-Genotoxizitäts-Tests mit Prulifloxacin zeigten positive Wirkungen in einigen in vitro-Tests bei Säugetierzellkulturen, aber waren negativ in vivo und bei Bakterien. Die Wirkung wird auf die Hemmung der Topoisomerase II in hohen Dosen zurückgeführt.

#### Kanzerogenes Potential:

Prulifloxacin zeigte in einen mittelfristigen Test kein kanzerogenes Potential. Langzeittests auf kanzerogenes Potential wurden nicht durchgeführt.

#### Antigenbildung:

Prulifloxacin übt keine antigenen Wirkungen aus.

#### Phototoxizität:

Prulifloxacin kann phototoxische Reaktionen bewirken, obwohl Vergleichsstudien an Tieren ergaben, dass die phototoxische Wirkung geringer ist als die der anderen angewendeten Fluorchinolone (Ofloxacin, Enoxacin, Pefloxacin, Nalidixinsäure und Lomefloxacin). Viele Chinolone sind auch photomutagen/photokanzerogen, dies kann für Prulifloxacin ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

#### Nephrotoxizität:

Nach wiederholter oraler Verabreichung von 3000 mg/kg/Tag an Ratten, eine Dosierung, die wesentlich höher als die therapeutische Dosis für Menschen ist, hat Prulifloxacin Kristallurie auf Grund der Präzipitation von Ulifloxacin verursacht.

#### Kardiotoxizität:

Studien am Hund haben ergeben, dass Prulifloxacin keine signifikanten Veränderungen des Elektrokardiogramms bewirkt. Insbesondere wurde beim Hund keine Veränderung des QTc beobachtet, weder nach intravenöser Einzelverabreichung beim betäubten Tier, noch nach 6-monatiger oraler Verabreichung an das Tier bei Bewusstsein. In vitro Studien haben bestätigt, dass keine hemmende Wirkung auf die verzögerten Kaliumrektifikationsströme (HERG) eintritt.

#### Gelenktoxizität:

Prulifloxacin hat, ähnlich wie die anderen Fluorchinolone, nur bei jungen Tieren Gelenksarthropien verursacht.

#### Okulartoxizität:

Orale Dosen von 26,4 oder 58,2 mg/kg/Tag Prulifloxacin einmal pro Tag über 52 Wochen haben bei Affen keine mit der Behandlung verbundenen Nebenwirkungen zu Lasten der okularen Funktion oder Morphologie verursacht.

#### Rhabdomyolytische Wirkung:

Ulifloxacin-Dosen bis zu 10 mg/kg/Tag, 14 Tage lang einmal täglich intravenös verabreicht, haben bei Kaninchen keine Rhabdomyolyse verursacht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

#### **Kern:**

Lactose-Monohydrat  
mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Povidon  
hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei  
Magnesiumstearat

#### **Hülle:**

Hypromellose  
Propylenglycol  
Talkum  
Titandioxid (E 171)  
Eisenoxid (E 172)

### **6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

### **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

Umkarton mit einem Blister zu 1, 2 oder 5 Filmtabletten oder zwei Blister zu 5 Filmtabletten.

Die Blister bestehen aus durch Wärmebehandlung verbundenem Material (Polyamid/Aluminium/PVC) und deckendem Material (Aluminium/PVC).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>**

Keine besonderen Anforderungen.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Angelini Pharma Österreich GmbH  
Brigittenauer Lände 50-54  
1200 Wien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

1-26053

**9. DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung Zulassung: 7.10.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.06.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2020

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.