Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
NorfloHEXAL 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
1 Filmtablette enthält 400 mg Norfloxacin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
NorfloHEXAL enthält Lactose und Natrium.
NorfloHEXAL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtablette

Weiße, ovale, beidseitig gewölbte Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NorfloHEXAL wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten bakteriellen Infektionen, die durch Norfloxacin-empfindliche Keime verursacht sind (siehe Abschnitt 5.1):
- schwere (komplizierte) akute Zystitis
- unkomplizierte akute Zystitis

Bei unkomplizierter akuter Zystitis sollte NorfloHEXAL nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.
- unkomplizierte akute Pyelonephritis
- bakterielle Prostatitis
- Gonorrhoische Urethritis und Zervizitis durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursacht
- Infektionen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Reisediarrhoe)

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 Therapieversagen sollte in mikrobiologischen Untersuchungen eine eventuelle Resistenz der bakteriellen Erreger ermittelt werden.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Im Fall einer Therapie der akuten Gonorrhö, ist eine Gabe von 800 mg (2 Filmtabletten) als Einzelgabe ausreichend.

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 bei Infektionen der Harnwege beträgt bei Erwachsenen üblicherweise 7–10 Tage.

Die Symptome bei Harnwegsinfektionen, wie Brennen beim Wasserlassen, Schmerzen und Fieber, klingen im Allgemeinen nach 1–2 Tagen ab. Trotzdem sollte die vom Arzt festgelegte Therapiedauer eingehalten werden.

Infektionen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Reisediarrhoe) werden in der Regel über einen Zeitraum von 5 Tagen mit Norfloxacin therapiert.

Im Falle einer bakteriellen Prostatitis wurden mit einer 4-wöchigen Behandlung in der empfohlenen Dosierung gute Erfolge erzielt.

Dosierung bei älteren Patienten
Bei dieser Patientengruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich, solange keine signifikant eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Für nicht dialysepflichtige Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min x 1,73 m^2 beträgt die empfohlene Dosierung 1-mal täglich 400 mg Norfloxacin. 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 ist 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 morgens und abends eingenommen werden.

Bei täglich nur einer Einnahme sollte diese stets zur gleichen Tageszeit erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Norfloxacin oder andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit aus der Anamnese bekannter Sehnenentzündung und/oder Sehnenruptur, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Fluorchinolonen aufgetreten ist (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).
- Kinder oder Jugendliche in der Wachstumsphase, da keine ausreichenden Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung bei diesen Gruppen vorliegen und aufgrund von Ergebnissen aus Tierversuchen Gelenkknorpelschädigungen beim noch nicht ausgewachsenen Organismus nicht völlig ausgeschlossen werden können.
- während der Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Norfloxacin 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 Norfloxacin 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).

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. Norfloxacin 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.

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.

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 Norfloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. RuhigstellenBei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

Patienten mit Epilepsie und anderen Störungen des zentralen Nervensystems
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 abgebrochen werden.

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 Norfloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Sehstörungen
Bei einer Beeinträchtigung des Sehens oder Sehorgans ist der Augenarzt umgehend zu konsultieren.

Myasthenia gravis
Norfloxacin kann die Symptome der Myasthenia gravis bis hin zur lebensbedrohlichen Schwäche der Atemmuskulatur verschlimmern. Bei Anzeichen von Atemstörungen sind die entsprechenden Gegenmaßnahmen zu ergreifen.
Vorsicht ist beim Einsatz von Chinolonen, einschließlich Norfloxacin, bei Patienten mit Myasthenia gravis geboten (siehe Abschnitt 4.8).

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). Da die Nierenfunktion im Alter reduziert ist, sind besonders ältere Menschen davon betroffen. 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.

Phototoxizität
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(Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase)-Mangel

Bei Patienten mit latentem oder akutem G6PD-Mangel sind durch Chinolone verursachte hämolytische Reaktionen möglich (siehe Abschnitt 4.8).

Pseudomembranöse Kolitis
Pseudomembranöse Kolitis wurde unter fast allen antibakteriellen Behandlungen einschließlich Norfloxacin beobachtet, wobei der Schweregrad von leicht bis lebensbedrohend variieren kann. Bei Patienten, die nach Behandlung mit Antibiotika eine Diarrhö entwickeln, sollte diese Diagnose berücksichtigt werden. Studien weisen darauf hin, dass ein Toxin von *Clostridioides difficile* die Hauptursache von antibiotika-assoziierter Colitis ist. Wenn Verdacht auf eine *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) besteht oder bestätigt wurde, sollten Antibiotika, welche nicht gegen *C. difficile* wirksam sind, abgesetzt und sofort eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Peristaltik hemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

Cholestatische Hepatitis
Über cholestatische Hepatitis wird im Zusammenhang mit Norfloxacin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Den 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.

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 bekannt. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglucosewerte empfohlen.

Herzerkrankungen
Fluorchinolone, einschließlich Norfloxacin, sollten nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die bekannte Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen, wie zum Beispiel:
- angeborenes Long-QT-Syndrom
- gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- unkorrigierte Störungen des Elektrolythaushaltes (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankung (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Arzneimittel. Deshalb sollten Fluorchinolone, einschließlich Norfloxacin, bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.2 „Ältere Patienten“, 4.5, 4.8, 4.9).

Aortenaneurysma und Aortendissektion, und Herzklappenregurgitation/ -insuffizienz
In epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet. Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, 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 Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder angeborenen Herzklappenfehlern oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder einem diagnostizierten Herzklappenfehler oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen
- sowohl für Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/ -insuffizienz (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis), oder zusätzlich

- für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z. B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis oder bekannte Atherosklerose oder Sjögren-Syndrom), oder zusätzlich

- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. infektiöse Endokarditis)

angewendet werden.

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen 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.

NorfloHEXAL enthält Lactose.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten NorfloHEXAL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Chinolone, einschließlich Norfloxacin, hemmen *in vitro* das Enzym CYP 1A2, was zu Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, die ebenfalls durch dieses Enzym metabolisiert werden (z. B. Coffein, Clozapin, Ropinirol, Theophyllin, Tizanidin), und somit zu erhöhten Blutspiegeln dieser Arzneimittel mit dem potenziellen Risiko erhöhter Toxizität kommen kann. Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die durch CYP1A2 metabolisiert werden, sollten sorgfältig überwacht werden.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern
Wie andere Fluorchinolone auch, sollte Norfloxacin nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4).

Nitrofurantoin
Zwischen Norfloxacin und Nitrofurantoin konnte ein *In-vitro*-Antagonismus gezeigt werden. Die gleichzeitige Gabe von Norfloxacin und Nitrofurantoin sollte deshalb vermieden werden.

Probenecid
Probenecid verringert die Ausscheidung von Norfloxacin im Urin, der Norfloxacin-Serumspiegel wird jedoch nicht beeinflusst.

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

Coffein
Unter Chinolonen, auch unter Norfloxacin, kommt es zu einer Hemmung des Abbaus von Coffein. Dies kann zu einer verzögerten Ausscheidung und einer entsprechend verlängerten Plasma-Halbwertszeit von Coffein führen.
Dies ist beim Konsum von Kaffee sowie bei der Einnahme von Coffein-haltigen Medikamenten (z. B. bestimmte Analgetika) zu beachten.

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

Mycophenolsäure
Bei kombinierter Gabe mit Norfloxacin und Metronidazol wurde bei gesunden Freiwilligen eine verminderte Bioverfügbarkeit von Mycophenolsäure beobachtet.

Antikoagulanzien
Chinolone, einschließlich Norfloxacin, können die Wirkung des oralen Antikoagulanz Warfarin oder seiner Derivate (z. B. Phenprocoumon, Acenocoumarol) verstärken. Werden diese Arzneimittel gleichzeitig gegeben, sollten die Prothrombinzeit oder andere geeignete Gerinnungsparameter sorgfältig überwacht werden.

Glibenclamid
Die gleichzeitige Anwendung von Chinolonen, einschließlich Norfloxacin, mit Glibenclamid (ein Sulfonylharnstoff) führte in seltenen Fällen zu schwerer Hypoglykämie. Deshalb wird eine Überwachung des Blutzuckerspiegels bei gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen empfohlen.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
Bei gleichzeitiger Gabe von NSAR und Chinolonen – einschließlich Norfloxacin – kann das Risiko einer ZNS-Stimulation und einer Entwicklung von Krampfanfällen steigen. Daher sollte Norfloxacin bei Patienten, die NSAR erhalten, mit Vorsicht gegeben werden.

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

Sonstige Arzneimittel (Eisen-Präparate, Antazida und Produkte, die Magnesium, Aluminium, Calcium oder Zink enthalten)
Die gleichzeitige Gabe von Norfloxacin mit Calcium-haltigen Multivitaminpräparaten, Produkten, die Eisen oder Zink enthalten, Antacida, Sucralfat oder Didanosin 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 H_2-Rezeptor-Antagonisten. Orale Nährlösungen und Milch oder Milchprodukte wie Joghurt vermindern die Resorption von Norfloxacin. NorfloHEXAL sollte deshalb mindestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach der Zufuhr solcher Produkte eingenommen werden.

4.6 Fertilität, 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
Während der Stillzeit darf NorfloHEXAL nicht verordnet werden, da nicht bekannt ist, ob Norfloxacin – wie andere Chinolonantibiotika – in die Muttermilch übergehen kann.
Wenn stillende Mütter mit Norfloxacin behandelt werden sollen, muss abgestillt werden.

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

Norfloxacin kann Schwindel und Benommenheit verursachen. Daher sollten Patienten wissen, wie sie auf Norfloxacin reagieren, bevor sie Auto fahren, Maschinen bedienen oder andere Tätigkeiten ausüben, die Aufmerksamkeit und Koordination erfordern.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe **Tabelle: Nebenwirkungen**.

Tabelle: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit				
	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	**Gelegentlich** ≥ 1/1.000, < 1/100	**Selten** ≥ 1/10.000, < 1/1.000	**Sehr selten** < 1/10,000	**Häufigkeit nicht bekannt** (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vaginale Candidose			

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie, erniedrigter Hämatokrit, Verlängerung der Prothrombinzeit	hämolytische Anämie manchmal in Verbindung mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel	Agranulozytose	
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)		Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hypo- und Hyperglykämie, Hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen*			Stimmungsschwankungen, Depression, Angstgefühl, Nervosität, Reizbarkeit, Euphorie, Desorientierung, Halluzinationen, Verwirrtheit, psychische Störungen, psychotische Reaktionen		
Erkrankungen des Nervensystems*		Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Hypästhesie, Geschmacksstörung	Parästhesien, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Tremor, Polyneuropathie einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Krampfanfälle und möglicherweise Verschlimmerung einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)		
Augenerkrankungen*		Sehstörung, vermehrter Tränenfluss			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus	Hörverlust	
Herzerkrankungen**					Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmien und Torsades de Pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG-QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen**			Petechien, hämorrhagische Bullae/Papeln mit Vaskulitis		

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen und -krämpfe, Sodbrennen, Durchfall, Übelkeit	Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pankreatitis, pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallenerkrankungen	Cholestatische Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis	Anstieg von AST (SGOT), ALT (SGPT) und alkalischer Phosphatase, Anstieg der Bilirubinwerte		cholestatischer Ikterus	Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rash	Hautreaktionen, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse („Lyell-Syndrom“), Erythema exsudativum multiforme („Stevens-Johnson-Syndrom“), Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4), Juckreiz und Urtikaria, Angioödem		
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*	Rhabdomyolyse		Sehnen-, Sehnenscheidenentzündung (siehe Abschnitt 4.4), Muskel- und/oder Gelenkschmerzen, Gelenkentzündung	Sehnenrisse (z. B. Achillessehne) (siehe Abschnitt 4.4), Myoklonus	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Kristallurie, Erhöhung von Serumharnstoff und -kreatinin	Interstitielle Nephritis	Nierenversagen	
Untersuchungen				Erhöhung der Kreatinkinase (CK)	

* 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 Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

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, symptomatische und unterstützende Behandlung erhalten.

Um einer Kristallausscheidung im Harn vorzubeugen, ist auf eine ausreichende Hydratation zu achten. Eine EKG-Überwachung sollte im Hinblick auf die Möglichkeit einer QT-Zeit-Verlängerung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Norfloxacin ist ein bakterizid wirkendes Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone.

ATC-Code
J01MA06

Wirkungsweise
Der Wirkungsmechanismus von Norfloxacin beruht auf einer Störung der DNS-Synthese durch Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II (Gyrase) und Topoisomerase IV.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus Serumspitzenspiegel (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 gegenüber Norfloxacin und anderen Fluorchinolonen 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 Zelle aufgrund einer verringerten Bildung von Porinen oder eine erhöhte Ausschleusung aus der Zelle durch Effluxpumpen.
- Übertragbare, plasmidkodierte Resistenz wurde bei *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und anderen *Enterobacterales* beobachtet.

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

Grenzwerte
Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

Die Testung von Norfloxacin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 13.0)

Erreger	**S**	**R**
Enterobacterales [1)]	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

[1)] Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen

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 Norfloxacin 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 Norfloxacin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2023):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus #
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus saprophyticus °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Proteus vulgaris °
Salmonella enterica (Enteritis-Salmonellen)
Serratia marcescens
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) (1) +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium
Streptococcus agalactiae
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobe Mikroorganismen
Clostridioides difficile
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Die angegebenen Kategorisierungen basieren z. T. auf Daten zu Ciprofloxacin.
° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥ 10 %.
+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
(1) Die Mehrzahl der Methicillin(Oxacillin/Cefoxitin)-resistenten *S. aureus* ist auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
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.

Verteilung
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.

Proteinbindung
Bei einer Konzentration von 2,5 mg/l in Humanserum wird Norfloxacin zu etwa 13,8 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus/Elimination
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). 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.

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 Gelenkknorpelschädigungen 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.

Es wurden keine weiteren teratogenen, mutagenen oder karzinogenen Effekte beobachtet.

Während der Jahre des therapeutischen Einsatzes von Norfloxacin gab es keine Gründe eine mögliche kataraktogene Wirkung zu vermuten. Es wurde mit Norfloxacin keine Untersuchung durchgeführt, die diese Schadensqualität aufklären könnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Hypromellose
Macrogol 4000
Propylenglycol
Talkum
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

Packungen mit 6, 10, 20, und 50 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendete Arzneimittel sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

39777.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Mai 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
07. Dezember 2007

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig