Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Norfloxa Stadapharm ® 400 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 400 mg Norfloxacin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 0,50 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Runde, orange Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Norfloxa Stadapharm® ist zur Therapie folgender Infektionen indiziert, die durch Norfloxacin-empfindliche Bakterien hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1):

- Unkomplizierte akute Zystitis. Bei unkomplizierte akuter Zystitis sollte Norfloxa Stadapharm® nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.
- Urethritis, einschließlich durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursachte Fälle,
- komplizierte Harnwegsinfektionen (ausgenommen komplizierte Pyelonephritis),
- komplizierte akute Zystitis.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Zu beachten sind die jeweils geltenden Richtlinien, z.B. die Empfehlungen der nationalen Fachgesellschaften hinsichtlich der sachgerechten Anwendung und

Verordnung von Antibiotika.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach der Empfindlichkeit der Erreger und der Schwere der Erkrankungen (siehe Dosierungsempfehlungen in der nachfolgenden Tabelle).

Die Empfindlichkeit der Krankheitserreger sollte (falls möglich) ausgetestet werden, jedoch kann die Behandlung eingeleitet werden, bevor die Antibiogramm-Ergebnisse vorliegen.

Falls die Therapie nicht anspricht, sollten mikrobiologische Untersuchungen nach möglicher bakterieller Resistenz erfolgen.

Dosierung bei Erwachsenen

Diagnose	**Dosierung**	**Therapiedauer**[1)]
Übliche Dosis bei unkomplizierter akuter Cystitis[2)]	2-mal 400 mg täglich	3 Tage
Übliche Dosis bei Harnwegsinfektionen	2-mal 400 mg täglich	7-10 Tage[3)]
Übliche Dosis bei komplizierten Harnwegsinfektionen[4)]	2-mal 400 mg täglich	normalerweise 2-3 Wochen[1)]

[1)] eine Behandlungsdauer über 3 Wochen erfordert eine Bewertung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung unter Berücksichtigung jeweils geltender Richtlinien hinsichtlich der sachgerechten Anwendung und Verordnung von Antibiotika sowie der Gefahr einer Resistenzbildung.
[2)] nur bei Frauen.
[3)] bestimmte Symptome einer Harnwegsinfektion, wie z.B. Brennen beim Wasserlassen oder Fieber und Schmerzen, bessern sich bereits nach 1-2 Tagen. Trotzdem sollte die gesamte empfohlene Therapiedauer eingehalten werden.
[4)] außer akute oder chronische komplizierte Pyelonephritis (siehe Abschnitt 4.4).

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Norfloxa Stadapharm® ist zur Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geeignet. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sind im Einzelfall die Vor- und Nachteile der Anwendung von Norfloxa Stadapharm® sorgfältig abzuwägen.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $\leq$ 30 ml/min x 1,73 m^2 beträgt die empfohlene Dosis 1-mal täglich 1 Filmtablette Norfloxa Stadapharm®.

Mit dieser Dosierung liegen die entsprechenden Körperflüssigkeits- und Gewebekonzentrationen für die meisten Norfloxacin-empfindlichen Erreger von

Harnwegsinfektionen über deren MHK-Werten.

Ältere Patienten
Pharmakokinetische Studien ergaben keine Hinweise auf eine veränderte Pharmakokinetik von Norfloxacin bei älteren Patienten. Es wurde lediglich eine geringfügige Verlängerung der Plasmahalbwertszeit beobachtet. Sofern keine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt, ist eine Anpassung der Dosierung bei älteren Patienten daher nicht erforderlich (siehe unter Abschnitt 4.4 Herzerkrankungen).
.

Kinder und Jugendliche
Norfloxa Stadapharm® darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung
Die Filmtabletten sollten zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit bzw. dem Genuss von Milch eingenommen werden.

Die Filmtabletten werden vorzugsweise morgens und abends eingenommen. Bei täglich nur einer Einnahme sollte diese stets zur gleichen Tageszeit erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, verwandte Chinolonantibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Gabe von Norfloxacin und Tizanidin (siehe Abschnitt 4.5).

Sehnenentzündung und/oder Sehnenruptur
Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Sehnenentzündung und/oder -ruptur in Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen ist Norfloxacin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern und Jugendlichen
Norfloxacin darf bei Kindern und Jugendlichen oder bei schwangeren und stillenden Frauen nicht angewendet werden, da Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für diese Gruppen von Patienten bisher nicht ausreichend nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3).

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).

Besteht der Verdacht auf eine systemische Infektion, so ist Norfloxa Stadapharm® aufgrund der relativ niedrigen systemischen Verfügbarkeit von oralen Norfloxacin zur Behandlung solcher Harnwegsinfektionen nicht geeignet.

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
Es gibt Berichte über schwerwiegende und gelegentlich lebensbedrohliche (anaphylaktische oder anaphylaktoide) Überempfindlichkeitsreaktionen, einige nach Einnahme der Initialdosis, bei Patienten, die mit Chinolon-Antibiotika behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen muss die Behandlung mit Norfloxa Stadapharm® sofort abgebrochen und entsprechende Notfallmaßnahmen (z.B. Antihistaminika, Glukokortikosteroide, Sympathomimetika und, falls erforderlich, künstliche Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Leberversagen
Unter der Anwendung von Norfloxacin wurde über Fälle von Lebernekrose und lebensbedrohlichem Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Lebererkrankung (wie Appetitlosigkeit, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder schmerzempfindliches Abdomen) sollte die Behandlung abgesetzt werden.

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. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

Anwendung bei Patienten mit Epilepsie und anderen Störungen des zentralen Nervensystems
Bei Epileptikern und Patienten mit bestehenden Erkrankungen des ZNS (z.B. eine geringe Krampfschwelle, bekannte Krampfleiden, verminderte zerebrale Durchblutung, Veränderungen in der Hirnstruktur oder Schlaganfall) sollte Norfloxacin nur bei ausgeglichenem Nutzen-Risiko-Verhältnis angewandt werden, da bei diesen Patienten Nebenwirkungen auf das ZNS nicht ausgeschlossen werden können.

Krämpfe wurden selten bei Patienten unter Norfloxacin berichtet. Norfloxacin kann bei Patienten, bei denen eine psychische Erkrankung bzw. Halluzinationen und/oder Verwirrtheit anamnestisch bekannt ist/sind oder ein entsprechender Verdacht besteht, zur Symptomverschlimmerung oder -verstärkung führen (siehe Abschnitt 4.8).

Die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z.B. Atemwege freihalten, Gabe von Antikonvulsiva) sind angezeigt.

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 z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Pseudomembranöse Kolitis
Das Auftreten von schwerem und anhaltendem Durchfall während oder nach der Behandlung kann ein Hinweis für das Auftreten der sehr seltenen pseudomembranösen Kolitis sein (siehe Abschnitt 4.8). In einem solchen Fall muss die Behandlung sofort abgebrochen und eine geeignete Therapie (z.B. mit Antibiotika, deren klinische Wirksamkeit nachgewiesen ist) eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

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)
- ältere Patienten
- Herzerkrankung (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie).

(siehe auch unter Abschnitt 4.2 Ältere Patienten, 4.5, 4.8 und 4.9)

G6PDH-(Glukose-6-phosphatdehydrogenase)-Mangel
Bei Patienten mit latentem oder manifestem G6PDH-Mangel sind hämolytische Reaktionen, wie sie von der Chinolonklasse bekannt sind, möglich (siehe Abschnitt 4.8).

Myasthenia gravis
Unter Norfloxacin kann es zu einer Verschlechterung einer Myasthenia gravis kommen, die eine lebensbedrohende Schwäche der Atem- und Atemhilfsmuskulatur zur Folge haben kann. Daher müssen geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden, sobald Anzeichen einer respiratorischen Insuffizienz auftreten.

Unter Norfloxacin kann es zum Ausbruch oder zu einer Verschlechterung einer Myasthenia gravis kommen (siehe Abschnitt 4.8). Da dies die Möglichkeit eines lebensbedrohlichen Atemstillstandes einschließt, sollten Patienten mit Myasthenia gravis angewiesen werden, bei Verschlimmerung der Symptome sofort einen Arzt aufzusuchen.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
Die gleichzeitige Gabe von NSAR und Chinolon-Antibiotika, einschließlich Norfloxacin, kann das Risiko von ZNS-Stimulation und Krampfanfällen erhöhen. Daher ist Norfloxacin bei Patienten, die gleichzeitig mit NSAR behandelt werden, mit Vorsicht anzuwenden.

Sehstörungen
Falls es zu Sehstörungen oder anderen Beeinträchtigungen der Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenarzt konsultiert werden.

Lichtempfindlichkeit
Bei der Einnahme von Norfloxa Stadapharm® oder anderer Arzneimittel aus der Gruppe der Chinolone kann es zu einer erhöhten Lichtempfindlichkeit kommen (siehe Abschnitt 4.8). Während der Behandlung ist längere und stärkere Sonnenbestrahlung zu vermeiden. Ebenso sollte in dieser Zeit auf die Benutzung von Solarien verzichtet werden. Die Therapie sollte beendet werden, wenn Anzeichen einer Photosensibilisierung auftreten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion sind Vor- und Nachteile der Anwendung von Norfloxa Stadapharm® individuell sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.2). Die Konzentration von Norfloxacin im Urin kann sich bei stark eingeschränkter Nierenfunktion verringern, da Norfloxacin vorwiegend renal ausgeschieden wird.

Kristallurie
Bei langfristiger Behandlung sollten Patienten hinsichtlich einer Kristallurie überwacht werden. Unter normalen Bedingungen und bei einer Dosierung von 2-mal täglich 400 mg ist mit dem Auftreten einer Kristallurie nicht zu rechnen. Vorsichtshalber sollte jedoch die empfohlene Tagesdosis nicht überschritten und darauf geachtet werden, dass Patienten eine ausreichende Menge Flüssigkeit zu sich nehmen, um eine angemessene Hydratation und ausreichende Miktion zu gewährleisten.

Chronische komplizierte Pyelonephritis
Orale Norfloxacin-Zubereitungen werden zur Behandlung der akuten oder chronischen komplizierten Pyelonephritis nicht empfohlen.

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.

Dysglykämie
Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte, einschließlich Hyper- und Hypoglykämie, 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.

Sonstige Bestandteile
Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Norfloxa Stadapharm® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Da Norfloxacin CYP 1A2 hemmt, sind Wechselwirkungen mit anderen Substanzen, die durch dieses Enzym metabolisiert werden, möglich.

Tizanidin
Tizanidin darf nicht gleichzeitig mit Norfloxacin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). In klinischen Studien mit anderen Chinolon-Antibiotika gab es einen Anstieg der Tizanidin-Serumkonzentration, wenn das Chinolon-Antibiotikum gleichzeitig gegeben wurde. Mit einer erhöhten Tizanidin Serumkonzentration ist ein potenzierter hypotensiver und sedativer Effekt verbunden.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern
Wie andere Fluorchinolone auch, sollte Norfloxa Stadapharm® 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 ist deshalb zu vermeiden.

Probenecid
Probenecid vermindert die Ausscheidung von Norfloxacin im Urin, beeinflusst aber nicht dessen Serumkonzentration.

Theophyllin
Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin und Chinolonen wurde über erhöhte Theophyllin-Spiegel im Plasma berichtet. Vereinzelt wurden durch Theophyllin verursachte Nebenwirkungen auch bei gleichzeitiger Gabe von Norfloxacin und Theophyllin berichtet. Deshalb sollte die Theophyllinkonzentration im Plasma kontrolliert und gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden.

Coffein
Unter Chinolonen, einschließlich Norfloxacin, kommt es zu einer Hemmung des Coffein-Abbaus. Dies kann zu einer verringerten Ausscheidung und zu einer verlängerten Plasmahalbwertszeit von Coffein führen. Unter Behandlung mit Norfloxacin sollte die Einnahme Coffein-haltiger Arzneimittel (z.B. bestimmte Analgetika) möglichst unterbleiben.

Ciclosporin
Bei gleichzeitiger Gabe von Norfloxacin wurde über einen Ciclosporin-Anstieg im Serum berichtet. Die Ciclosporin-Konzentration im Serum sollte deshalb überwacht und eine entsprechende Dosisanpassung durchgeführt werden.

Warfarin
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 engmaschig überwacht werden.

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

Orale Kontrazeptiva
Von einigen Antibiotika liegen Berichte vor, dass bei gleichzeitiger Gabe die Wirkung oraler Kontrazeptiva beeinträchtigt wurde.

Verschiedene Präparate (Eisen-Präparate, Antazida und Produkte die Magnesium, Aluminium, Calcium oder Zink enthalten)
Multivitaminpräparate, Präparate, die Eisen oder Zink enthalten sowie Antazida oder Sucralfat sollen nicht gleichzeitig mit Norfloxa Stadapharm® eingenommen

werden, da dies zu einer verringerten Resorption von Norfloxacin mit der Folge erniedrigter Konzentration in Serum und Harn führen kann. Norfloxa Stadapharm® sollte entweder 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Aufnahme solcher Produkte eingenommen werden. Diese Einschränkung gilt nicht für H_2-Rezeptorantagonisten.

Flüssige orale Nährlösungen und Molkereiprodukte (Milch oder flüssige Milchprodukte wie Joghurt) verringern die Resorption von Norfloxacin. Norfloxacin sollte daher mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Aufnahme solcher Produkte eingenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Norfloxacin darf Schwangeren nicht verordnet werden, da keine Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung in der Schwangerschaft vorliegen. Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse können Gelenkknorpelschädigungen beim noch nicht erwachsenen Organismus nicht ausgeschlossen werden. In Tierversuchen fanden sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Norfloxacin geht in den Fetus und das Fruchtwasser über.

Stillzeit

Während der Stillzeit darf Norfloxacin nicht eingenommen werden oder das Stillen muss abgebrochen werden, da andere Chinolon-Antibiotika in die Muttermilch ausgeschieden werden und keine Erfahrungen mit der Anwendung von Norfloxacin bei stillenden Frauen vorliegen.

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

Norfloxa Stadapharm® kann bei bestimmungsgemäßen Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

System-Organklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginale Candidiasis.			

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie.	Thrombozytopenie, verminderter Hämatokrit, Kristallurie und verlängerte Thromboplastinzeit (Quick-Wert), hämolytische Anämie, gelegentlich in Verbindung mit einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (siehe Abschnitt 4.4).		Agranulozytose	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie (siehe Pkt 4.4), Angioödem, Urtikaria, interstitielle Nephritis, Petechien, hämorrhagische Bullae, Papeln mit Vaskulitis.			
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4).
*Psychiatrische Erkrankungen**		Veränderungen der Stimmungslage, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Depression, Angstgefühl, Nervosität, Reizbarkeit, Euphorie, Desorientierung, Halluzinationen, Verwirrtheit, psychische Störungen einschließlich psychotischer Reaktionen.			
*Erkrankungen des Nervensystems**	Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Schläfrigkeit.	Müdigkeit, Paräs-thesien, Polyneuro-pathie einschließlich Guillain-Barré Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), Krampfanfälle, sowie mögliche Verschlechterung einer Myasthenia gravis			Hypästhesie.

		(siehe Pkt 4.4).			
*Augenerkrankungen**		Sehstörung, vermehrter Tränenfluss.			
*Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**		Tinnitus.			
*Herzerkrankungen***		Palpitation.			Ventrikuläre Arrhythmien und Torsades de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).
*Gefäßerkrankungen***					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen und -krämpfe, Übelkeit.	Sodbrennen und Durchfall, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pankreatitis, Hepatitis.	Pseudo-membranöse Kolitis (siehe Pkt 4.4).		
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der SGOT, SGPT und der alkalischen Phospha-tase.	Erhöhung von Serum-Bilirubin.		Cholesta-tischer Ikterus, Lebernekrose.	Leberversagen einschließlich tödlicher Fälle (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Haut und des	Hautausschläge/Rash.	Schwere Hautreaktionen, exfoliative			

Unterhautzellgewebes		Dermatitis, Lyell-Syndrom und Erythema exsudativum multiforme/ Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4), Juckreiz.			
*Skelettmuskulatur-, Bindegewebes- und Knochenerkrankungen**		Arthritis, Myalgie, Arthralgie, Tendinitis, Tendovaginitis.	In einigen Fällen wurden unter Therapie mit einem Wirkstoff aus der Gruppe der Fluorchinolone, darunter auch Norfloxacin, Entzündungen der Achillessehne beobachtet. Diese können zum Achillessehnenriss führen (siehe Abschnitt 4.4).	Rhabdomyolyse, Ausbruch oder Verschlimmerung einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4).	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Erhöhung von Serum-Harnstoff und -Kreatinin.			

* 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 und Neuralgie, Ermüdung, psychiatrische Symptome [einschließlich Schlafstörungen, Angstzuständen, Panikattacken, Depression und Suizidgedanken], eingeschränktes Erinnerungs- und Konzentrationsvermögen 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

Erfahrungen mit Überdosierungen von Norfloxacin liegen bisher nicht vor.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden.

Im Fall einer vor kurzem eingetretenen, akuten Überdosierung sollte der Patient angehalten werden, Calcium-haltige Lösungen zu trinken, um Norfloxacin in einen Calcium-Komplex zu transformieren, welcher nur in sehr geringem Maße aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird. Der Patient ist sorgfältig zu beobachten und sollte, falls nötig, symptomatische wie unterstützende Behandlung erhalten. Für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen.

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* und *Klebsiella* spp.

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

Grenzwerte
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

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 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 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: Dezember 2009):

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

° 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 Patientinnen mit unkomplizierter Cystitis beträgt die Resistenzrate <10%, sonst ≥10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe wird Norfloxacin rasch resorbiert. Bei gesunden Probanden werden aus den gegenwärtig verfügbaren Darreichungsformen mindestens 30-40% einer oral verabreichten Dosis resorbiert.

Verteilung
Nach oraler Gabe von 400 mg wurden innerhalb von 1-1,5 h Serumspiegel von 0,84-1,64 mg/l gemessen. Der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) lag zwischen 0,75-2 h. Die Serumhalbwertszeit beträgt bei gesunden Probanden dosisunabhängig im Mittel 3-4 h.

Das scheinbare Verteilungsvolumen (Vdβ) beträgt ca. 223±97 l.

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

Elimination
Aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiertes Norfloxacin wird sowohl durch Metabolisierung als auch durch renale und biliäre Exkretion eliminiert. Die renale Ausscheidung erfolgt sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch tubuläre Sekretion, wie aus der hohen renalen Clearance von ca. 236±56 ml/min und der Hemmung der Probenecidausscheidung hervorgeht. Die Gesamtclearance liegt bei 506±211 ml/min.

Bei nierengesunden erwachsenen Probanden werden nach einmaliger bzw. wiederholter Verabreichung von 400 mg p.o. ca. 25-40% der Dosis im Urin wiedergefunden.

Bei gesunden älteren Probanden (65-75 Jahre; altersentsprechend normale Nierenfunktion) wird Norfloxacin entsprechend der in dieser Altersgruppe physiologisch verminderten Nierenfunktion langsamer ausgeschieden. Die Resorption der Substanz bleibt allem Anschein nach unbeeinflusst. Die Eliminationshalbwertszeit betrug bei geriatrischen Patienten bei einer Dosierung von 400 mg/die 2,7-3,5 h und bei einer Dosierung von 400 mg 2-mal täglich 5,3-5,4 h.

Norfloxacin erscheint im Urin als unveränderte Substanz sowie in Form von sechs aktiven Metaboliten, deren antibakterielle Wirksamkeit allerdings geringer ist als die der Muttersubstanz. Die ausgeschiedene Substanz liegt zu über 70% in nichtmetabolisierter Form vor. Die antibakterielle Wirksamkeit von Norfloxacin wird von Änderungen des pH-Werts des Urins nicht beeinflusst.

Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Nach einer Einzeldosis von 400 mg steht Norfloxacin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 30 ml/min x 1,73 m² in ähnlichem Umfang wie bei gesunden Probanden zur Verfügung. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min x 1,73 m² ist die renale Norfloxacinexkretion deutlich vermindert. Die Eliminationshalbwertszeit von Norfloxacin lag bei Erwachsenen mit einer Kreatinin-Clearance von 30-80, 10-29 bzw. unter 10 ml/min x 1,73 m² bei durchschnittlich 4,4; 6,6 bzw. 7,6 h. Die Serumspitzenspiegel von Norfloxacin werden bei bestehender Niereninsuffizienz allem Anschein nach nicht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Wie bei anderen Chinolonen kam es auch unter Norfloxacineinwirkung bei unreifen Tieren zu Arthropathien. An Gewicht-tragenden Gelenken führte die Gabe von Norfloxacin zu Läsionen und teilweise auch zu Knorpelerosionen. Bei Affen kam es bei Norfloxacindosierungen unter 500 mg/kg KG/die (C_{max} 15,6 mg/l) zu keinen Arthropathien. Auch waren bei ausgewachsenen Tieren keine derartigen Veränderungen zu beobachten.

Bei Mäusen und Ratten wurden embryotoxische Wirkungen beobachtet, und bei Kaninchen und Affen führten hohe Norfloxacindosen vermehrt zu einer Embryoletalität. Untersuchungen zur Fertilität und zur Peri- und Postnataltoxizität zeigten keinen nachteiligen Einfluss. Norfloxacin ist in Fruchtwasser und Nabelschnurblut nachweisbar.

Basierend auf den Ergebnissen der Tierstudien, können Schäden an den Gelenkknorpeln des heranwachsenden Körpers nicht vollständig ausgeschlossen werden. In Tierstudien traten keine Hinweise für Missbildungen auf.

Kataraktogenes Potential
Bei pigmentierten Tieren (Hunde) durchgeführte Toxizitätsstudien mit Mehrfachverabreichung lassen in begrenztem Umfang Schlussfolgerungen hinsichtlich eines kataraktogenen Potentials zu. Geeignete experimentelle Studien wurden nicht durchgeführt.

Kanzerogenität
Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential von Norfloxacin.

Genotoxizität und tumoriges Potential
Norfloxacin kann durch Hemmung von Topoisomerasen in Säugerzellen genotoxisch wirken. Dieser Effekt hat einen Schwellenwert, der beim therapeutischen Einsatz nicht überschritten wird. Langzeitstudien an Ratten und Mäusen haben keine Hinweise auf ein tumorigenes Potential ergeben.

Im Bereich Photomutagenität und Photokanzerogenität liegen keine Daten zu Norfloxacin vor. Daten zu anderen Fluorochinolonen lassen eine schwache photomutagene bzw. phototumorigene Wirkung von Norfloxacin *in vitro* bzw. im Tierversuch vermuten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.) Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Povidon K 25, Hochdisperses Siliciumdioxid, Gereinigtes Wasser.

Tablettenfilm: Hypromellose, Propylenglycol, Talkum, Gelborange S (E110), Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-PVC-PVDC-Blisterpackung.

Originalpackung mit 10, 20 und 50 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: http://www.stada.de

8. Zulassungsnummer

44565.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Januar 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Juni 2010

10. Stand der Information

November 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig