

## Norflosal®

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norflosal

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Norfloxacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, runde Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Unkomplizierte akute Zystitis  
Bei unkomplizierter akuter Zystitis sollte Norflosal nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.
- Bakterielle Prostatitis
- Epididymo-Orchitis, einschließlich durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursachte Fälle
- 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.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Empfindlichkeit des Krankheitserregers gegenüber Norfloxacin sollte untersucht werden. Jedoch kann die Therapie auch vor dem Erhalt der Untersuchungsergebnisse begonnen werden.

| Diagnose   | Dosierung                                       | Anwendungsdauer  |
|--|---|------------------|
| Unkomplizierte Infektionen der unteren Harnwege (z. B. Zystitis) | 400 mg Norfloxacin (1 Tablette) zweimal täglich | 3 Tage           |
| Harnwegsinfektionen#   | 400 mg Norfloxacin (1 Tablette) zweimal täglich | 7 – 10 Tage      |
| Chronisch rezidivierende Harnwegsinfektionen*                    | 400 mg Norfloxacin (1 Tablette) zweimal täglich | bis zu 12 Wochen |

# Die Symptome einer Harnwegsinfektion können bereits nach 1 bis 2 Tagen verschwinden. Trotzdem sollte die volle empfohlene Therapiedauer eingehalten werden.

\* Falls eine angemessene Unterdrückung während der ersten 4 Therapiewochen erreicht wurde, kann die tägliche Dosis an Norflosal auf 400 mg Norfloxacin (1 Tablette) reduziert werden.

Es liegen zur Zeit keine Erkenntnisse über eine Therapiedauer von mehr als 8 Wochen vor.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Klinische Studien zeigten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min eine Plasma-Halbwertszeit für Norfloxacin von ca. 8 Stunden. Die Plasma-Halbwertszeit von Norfloxacin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <10 ml/min unterschied sich nicht von der bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 10-30 ml/min. Für diese Patienten beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 400 mg Norfloxacin.

#### Anwendung bei älteren Patienten

In pharmakokinetischen Studien wurden, abgesehen von einer leichten Verlängerung der Halbwertszeit, keine nennenswerten Unterschiede zu jüngeren Patienten festgestellt. Wenn keine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt, ist keine Anpassung der Dosierung nötig.

#### Kinder und Jugendliche

Norflosal ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen geeignet.

#### Art der Anwendung

Norflosal Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser) mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit bzw. dem Verzehr 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 Norfloxacin, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Norflosal ist nicht für Kinder oder Jugendliche geeignet.

Norflosal ist kontraindiziert bei Patienten mit Tendinitis bzw. Sehnenruptur in der Vorgeschichte, die mit der Verabreichung von Fluorchinolonen in Zusammenhang standen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Norflosal ist während der Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert.

### 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).

#### Bei Patienten mit Epilepsie oder anderen ZNS-Störungen

Bei Patienten mit ZNS-Störungen in der Anamnese, wie Krämpfen, Epilepsie oder anderen Faktoren, die die Krampfbereitschaft erhöhen, ist Vorsicht geboten. Norflosal sollte bei diesen Patienten nicht ohne dringende klinische Notwendigkeit angewendet werden.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Norfloxacin kann schwerwiegende, potentiell tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen (anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen), die gelegentlich nach der Erstdosierung auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie die Behandlung sofort unterbrechen müssen, wenn sie Reaktionen dieser Art bei sich feststellen, und umgehend ihren Arzt oder den Notarzt verständigen, damit geeignete Notfallmaßnahmen eingeleitet werden können.

#### Sehstörungen

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

#### Lichtempfindlichkeit

Während der Behandlung mit Norfloxacin sollten Patienten die direkte Sonneneinstrahlung sowie andere Arten von UV-Licht, wie Solarium, vermeiden. Falls eine Lichtempfindlichkeit auftritt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

#### Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis hinsichtlich der Anwendung von Norfloxacin sorgfältig für den jeweiligen Patienten abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Urinkonzentration von Norfloxacin kann bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vermindert sein, da Norfloxacin überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird.

#### Kristallurie

## Norflosal®

Im Fall einer längerfristigen Behandlung muss das Auftreten einer Kristallurie überwacht werden. Während eine Kristallurie unter normalen Umständen bei einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich nicht zu erwarten ist, sollte als Vorsichtsmaßnahme die empfohlene Tagesdosis nicht überschritten und die Aufnahme einer ausreichenden Menge Flüssigkeit sichergestellt werden, um für einen ordnungsgemäßen Hydrierungsstatus und eine adäquate Urinausscheidung zu sorgen.

### 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.

### 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.

### G6PD-(Glucose-6-Phosphatdehydrogenase) Mangel

Bei Patienten mit latentem oder akutem G6PD- (Glukose-6-phosphat-dehydrogenase)

Mangel sind hämolytische Reaktionen möglich, wie sie für die Chinolon-Wirkstoffklasse typisch sind.

### Anwendung bei Patienten mit einer Myasthenia gravis

Norfloxacin kann die Symptome einer Myasthenia gravis verschlimmern, wodurch eine lebensbedrohliche Schwäche der respiratorischen Muskulatur ausgelöst werden kann.

Beim Auftreten von Luftnot sollten sofort entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

### Pseudomembranöse Kolitis

Das Auftreten einer schweren und anhaltenden Diarrhöe während oder nach der Therapie kann ein Anzeichen für die sehr selten auftretende pseudo-membranöse Kolitis sein. In solchen Fällen muss die Therapie sofort unterbrochen und eine geeignete Behandlung (z.B. Vancomycin, 4 x 250 mg auf oralem Wege) eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

### Cholestatische Hepatitis

Das Auftreten einer cholestatischen Hepatitis wird in Zusammenhang mit Norfloxacin häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie die Behandlung unterbrechen und ihren Arzt kontaktieren müssen, wenn sie Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, wie Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Pruritus oder tastempfindlicher Bauch.

### 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).

### Herzerkrankungen

Fluorchinolone, einschließlich Norflosal, 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 Abschnitte 4.2 „Ältere Patienten“, 4.5, 4.8 und 4.9).

### Aortenaneurysma und Aortendissektion

In epidemiologischen Studien wird insbesondere bei älteren Menschen von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet.

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z. B. Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie, bekannte Atherosklerose) angewendet werden.

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

### 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.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Eine antagonistische Wirkung zwischen Norfloxacin und Nitrofurantoin wurde *in-vitro* gezeigt, dies trifft auch für andere organische

## Norflosal®

antibakterielle Wirkstoffe zu. Die gleichzeitige Gabe von Norfloxacin und Nitrofurantoin ist deshalb zu vermeiden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Theophyllin und Chinolonen wurde über erhöhte Konzentrationen von Theophyllin im Plasma berichtet. Vereinzelt wurden durch Theophyllin verursachte Nebenwirkungen auch bei gleichzeitiger Gabe von Norfloxacin und Theophyllin beobachtet. Deshalb sollte der Theophyllin-Plasmaspiegel überwacht und gegebenenfalls die Dosis von Theophyllin entsprechend angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Norfloxacin mit Ciclosporin wurde über erhöhte Konzentrationen von Ciclosporin im Serum berichtet. Die Ciclosporin-Konzentration im Serum sollte daher bei gleichzeitiger Anwendung von Norfloxacin überwacht und eine entsprechende Dosisanpassung durchgeführt werden.

Norfloxacin und andere Chinolone können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin oder seiner Derivate verstärken. Die Wechselwirkung zwischen Chinolonen und Warfarin ist wahrscheinlich auf eine Hemmung des Lebermetabolismus von Warfarin zurückzuführen. Falls eine gleichzeitige Gabe dieser beiden Arzneimittel notwendig ist, sollte die Prothrombinzeit überwacht oder andere geeignete Gerinnungstests durchgeführt werden.

Wechselwirkungen mit polyvalenten Kationen in verschiedenartigen Präparaten, die Eisen/Antazida enthalten und Produkten, die Magnesium, Aluminium, Kalzium oder Zink enthalten: Bei gleichzeitiger Einnahme von Norfloxacin mit kalziumhaltigen Multivitaminpräparaten oder Präparaten, die Eisen

oder Zink, Antazida oder Sucralfat enthalten, wird die Resorption von Norfloxacin vermindert, sodass die Konzentration im Serum und Harn deutlich gesenkt wird. Die Anwendung von Norfloxacin sollte daher 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme solcher Produkte erfolgen. Diese Einschränkung gilt nicht für H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten. Produkte zur oralen Flüssignahrung und Milchprodukte (Milch oder Milchprodukte wie Joghurt) erniedrigen die Resorption von Norfloxacin. Die Anwendung von Norfloxacin sollte daher entweder 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach der Einnahme solcher Produkte erfolgen. Einige Chinolone, darunter auch Norfloxacin, stehen in Wechselwirkung mit dem Metabolismus von Coffein. Dies kann zu einer verzögerten Ausscheidung und einer verlängerten Plasma-Halbwertszeit von Coffein führen. Dies ist beim Konsum von Kaffee sowie bei der Einnahme von coffeinhaltigen Medikamenten zu beachten.

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.

### Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Wie andere Fluorchinolone auch, sollte Norflosal 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).

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierversuche haben keinen Hinweis auf teratogene oder mutagene Wirkungen ergeben. Anschließend an eine maternale Intoxikation wurde nach hoher Dosierung bei Kaninchen Embryotoxizität beobachtet. Bei Cynomolgus-Affen wurden Fehlgeburten ohne teratogene Schädigungen beobachtet. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht gesichert.

Über die Sicherheit der Anwendung von Norfloxacin in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, jedoch traten bei nicht ausgewachsenen Tieren, wie mit anderen Chinolonen auch, Gelenkknorpelschädigungen auf. In der Schwangerschaft darf Norfloxacin nicht angewendet werden.

Beim Menschen gibt es bezüglich der Anwendung von Norfloxacin in der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen.

Norfloxacin kann im Fruchtwasser und im Nabelschnurblut nachgewiesen werden. Chinolon-Antibiotika gehen in die Muttermilch über. Daher darf Norfloxacin in der Stillzeit nicht angewendet werden und das Stillen muss während der Einnahme von Norfloxacin unterbrochen werden.

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

Norfloxacin kann das Reaktionsvermögen des Patienten so weit verändern, dass die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeugs, zum Bedienen von Maschinen oder zur Arbeit ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße zu Beginn der Behandlung, bei einer Erhöhung der Dosis oder einer Änderung der Arzneimittelgabe und in Verbindung mit Alkohol.

### 4.8 Nebenwirkungen

Es traten bei ungefähr 5 % aller Patienten Nebenwirkungen auf.

| System-organklasse                    | Sehr häufig (≥1/10) | Häufig (≥1/100, <1/10) | Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100) | Selten (≥1/10.000, <1/1000) | Sehr selten (<1/10.000) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---------------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--|
| Endokrine Erkrankungen                |                     |                        |                                 |                             |                         | Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)           |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen |                     |                        |                                 |                             |                         | Hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)                                      |

**Norflosal®**

|   |  |   |   |   |  |  |
|---|--|---|---|---|--|--|
| <b>Herzerkrankungen</b>                                       |  |   |   |   |  | Tachykardie<br>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) |
| <b>Störungen des Blut- und Lymphsystems</b>                   | Leukopenie, Erhöhung von ALAT (SGPT), ASAT (SGOT), Eosinophilie, Neutropenie | Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, manchmal in Verbindung mit einem Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel (siehe Abschnitt 4.4)             |   | Erhöhte Werte von Serumkreatinin und Serumharnstoff, erhöhte INR und Thromboplastinzeit |  |  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems*</b>                        | Kopfschmerzen, Schwindel   | Anorexie, Schlafstörungen<br>Polyneuropathie einschließlich Guillan-Barré Syndrom, Parästhesie (siehe Abschnitt 4.4)                            |   |   |  |  |
| <b>Augenerkrankungen*</b>                                     |  | Epiphora  |   |   |  |  |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*</b>              |  | Tinnitus  |   |   |  |  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                | Übelkeit, Sodbrennen, Bauchschmerzen/Krämpfe, Durchfall                      | Blähungen, Verstopfung, Erbrechen, Pankreatitis   | Pseudomembranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4)  |   |  |  |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                   |  | Interstitielle Nephritis  | Nierenversagen  |   |  |  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>     | Hautreaktionen einschließlich Hautausschlag.                                 | Lichtempfindlichkeit, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom (TEN), exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Juckreiz, Urtikaria, Angioödem |   |   |  |  |
| <b>Sklettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*</b> |  | Verschlechterung einer Myasthenia gravis, Arthritis, Myalgie, Arthralgie  | Tendinitis oder Sehnenruptur, gewöhnlich in Kombination mit weiteren Risikofaktoren wie gleich- | Rhabdomyolyse   |  |  |

|  |        |  |   |                           |  |                                 |
|--|--------|--|---|---------------------------|--|---------------------------------|
|  |        | (siehe Abschnitt 4.4)  | zeitiger Anwendung von Kortikosteroiden, fortgeschrittenem Alter oder Langzeitdialyse (siehe Abschnitte 4.3, 4.4) |                           |  |                                 |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>   |        | Vaskulitis   |   |                           |  |                                 |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*</b> | Fieber |  | Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4)   |                           |  |                                 |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                 |        |  |   |                           |  | Hypersensitivität               |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                 |        | Hepatitis einschließlich erhöhter Leberfunktionstests (siehe Abschnitt 4.4)  |   | Nekrotisierende Hepatitis |  | Gelbsucht (siehe Abschnitt 4.4) |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>         |        | Vaginale Candidiasis   |   |                           |  |                                 |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen*</b>                                  |        | Depression, Angstgefühl/Nervosität, Reizbarkeit, Euphorie, Desorientierung, Halluzinationen, Verwirrtheit und psychische Störungen einschließlich psychotischer Reaktionen |   |                           |  |                                 |

\*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).

#### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung sind gastrointestinale Störungen möglich.

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

Um einer Kristallurie vorzubeugen, ist für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu sorgen.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

##### Therapeutische Klassifizierung

##### 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 Serumspitzenpiegel ( $C_{max}$ ) 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 *Enterobacteriaceae* beobachtet.

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 spezies-spezifische Grenzwerte <sup>1)*</sup> | ≤ 0,5 mg/l <sup>1)</sup> | > 1 mg/l <sup>1)</sup> |

<sup>1)</sup> Grenzwerte beziehen sich auf eine orale Dosis von 400 mg x 2

\* 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: Januar 2015):

| Üblicherweise empfindliche Spezies  |
|---|
| <b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>   |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <sup>o</sup>  |
| <b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>   |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> <sup>o</sup>  |
| <i>Enterobacter cloacae</i>   |
| <i>Morganella morganii</i>  |
| <i>Proteus vulgaris</i> <sup>o</sup>  |
| <i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)  |
| <i>Serratia marcescens</i>  |
| <b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b> |
| <b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>   |
| <i>Enterococcus faecalis</i> <sup>s</sup>   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin sensibel)   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) <sup>+</sup>                               |
| <b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>   |
| <i>Campylobacter jejuni</i> <sup>s</sup>  |
| <i>Citrobacter freundii</i>   |
| <i>Escherichia coli</i>   |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>  |
| <i>Proteus mirabilis</i>  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   |
| <b>Von Natur aus resistente Spezies</b>   |
| <b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>   |
| <i>Enterococcus faecium</i>   |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>   |
| <b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>   |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>   |
| <b>Anaerobe Mikroorganismen</b>   |
| <i>Clostridium difficile</i>  |
| <b>Andere Mikroorganismen</b>   |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>  |
| <i>Mycoplasma hominis</i>   |

***Ureaplasma urealyticum***

Die angegebenen Kategorisierungen basieren z. T. auf Daten zu Ciprofloxacin.

<sup>o</sup> Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>s</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Resorption**

Norfloxacin wird nach oraler Gabe rasch im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Nach oraler Gabe werden maximale Serumkonzentrationen nach 1-2 Stunden erreicht. Es werden ca. 30 – 40 % einer oralen Dosis resorbiert. Der Steady-State ist nach 2 Tagen erreicht. Bei einer Konzentration von 2,5 mg/l in Humanserum wird Norfloxacin zu etwa 13,8% an Plasmaproteine gebunden. Die niedrige Proteinbindung erlaubt eine rasche und umfassende Verteilung in den Körperflüssigkeiten und Geweben.

**Verteilung**

Folgende mittlere Konzentrationen, mit einem Faktor zwischen 1,0 und 4,6 über der Serumkonzentration, wurden in verschiedenen Körperflüssigkeiten und Geweben 1 – 4 Stunden nach zwei oralen Gaben von je 400 mg Norfloxacin gemessen.

| Körperflüssigkeit oder Gewebe | Konzentration |
|-------------------------------|---------------|
| Nierenparenchym               | 7,3 µg/g      |
| Prostata                      | 2,5 µg/g      |
| Harnblasenwand                | 3,0 µg/g      |
| Samenflüssigkeit              | 2,7 µg/ml     |
| Hoden                         | 1,6 µg/g      |
| Uterus/Zervix                 | 3,0 µg/g      |
| Vagina                        | 4,3 µg/g      |
| Galle                         | 6,9 µg/ml     |

Die Arzneimittelkonzentrationen im Harn waren um den Faktor 100 bis 300 höher als die Serumkonzentrationen zum gleichen Zeitpunkt.

Die Spitzenkonzentration von Norfloxacin im Harn war etwa 100 mal höher als die MHK<sub>90</sub>-Werte der meisten Pathogene, die eine Infektion der Harnwege verursachen.

**Biotransformation**

Die Biotransformation von Norfloxacin findet in der Leber statt. Sechs Metabolite, die alle weniger wirksam als Norfloxacin sind, wurden im Harn identifiziert. Sämtliche Modifikationen fanden am terminalen Stickstoff des Piperazinringes statt. Der

## Norflosal®

Hauptmetabolit ist ein Sauerstoffderivat. Keiner dieser Metabolite wurde im Serum gefunden.

### Elimination

Norfloxacin wird aus dem Körper teilweise durch Metabolisierung und durch renale und biliäre Ausscheidung eliminiert. Die biologische Halbwertszeit beträgt 3 bis 4 Stunden. Der größte Teil einer Dosis wird innerhalb von 24 Stunden im Harn ausgeschieden: 26 – 32% als unveränderter Wirkstoff und 5 – 8% als Metaboliten. Etwa 30 – 40% einer oralen Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden. Nach einmaliger Gabe von 400 mg Norfloxacin finden sich durchschnittliche Werte von 278 µg, 773 µg und 82 µg Norfloxacin pro g Faeces nach 12,24 bzw. 48 Stunden.

Die renale Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion wie aus der hohen renalen Clearance von ca.  $236 \pm 56$  ml/min hervorgeht. Die Gesamtkörperclearance liegt bei  $506 \pm 211$  ml/min.

Bei gesunden Erwachsenen lagen die nach oraler Einmalgabe von 400 mg in den Sammelurinproben 1-2, 3-4, 6-8, 8-12 und 12-24 Stunden p.a. gemessenen Norfloxacinkonzentrationen bei durchschnittlich 417, 211, 100, 47 bzw. 22 mg/l.

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/Tag 2,7-3,5 h und bei einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich 5,3-5,4 h.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Nach einer Einzeldosis von 400 mg steht Norfloxacin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über  $30 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$  in ähnlichem Umfang wie bei gesunden Probanden zur Verfügung. Bei einer Kreatinin-Clearance unter  $30 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$  ist die renale Norfloxacinexkretion deutlich vermindert. Die Eliminationshalbwertszeit von Norfloxacin lag bei Erwachsenen mit einer Kreatinin-Clearance von 30-80, 10-29 bzw. unter  $10 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$  bei durchschnittlich 4,4, 6,6 bzw. 7,6 h. Die Serumspitzenkonzentrationen von Norfloxacin werden bei bestehender Niereninsuffizienz allem Anschein nach nicht beeinflusst.

### Einfluss von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit

Nahrung beeinflusst die Resorption von Norfloxacin nicht signifikant, verlängert jedoch die Dauer bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration. Für Milch und Joghurt wurde allerdings gezeigt, dass diese die Resorption von Chinolonen, einschließlich Norfloxacin, einschränken.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wie bei anderen Chinolonen auch, führt die Anwendung von Norfloxacin bei nicht ausgewachsenen Tieren zu Arthropathie. Jungen Tieren wurde über einen Zeitraum von 7 Tagen einmal täglich Norfloxacin verabreicht. Die niedrigste Dosis, die hierbei zu Arthropathie führte, betrug bei Ratten 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag, bei Kaninchen 25 mg/kg Körpergewicht pro Tag und bei Hunden 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Bei dieser Dosierung betrug die maximalen Serumkonzentrationen am sechsten Tag 16,1 mg/l, 9,7 mg/l bzw. 5,1 mg/l.

An gewichtsbelasteten Gelenken führte die Anwendung von Norfloxacin zu Läsionen sowie Erosionen des Gelenkknorpels. Bei Affen wurde bei einer Dosierung von weniger als 500 mg/kg Körpergewicht pro Tag ( $C_{max}$  15,6 mg/l) keine Arthropathie festgestellt. Auch bei erwachsenen Tieren wurde kein entsprechendes Krankheitsbild beobachtet. Die maximalen Serumkonzentrationen, die in Tierstudien bei Dosierungen gemessen wurden, die Arthropathie verursachen, lagen viel höher als die entsprechenden Konzentrationen bei Kindern.

Da jedoch nicht genügend klinische Erfahrungen vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

Norfloxacin wurde in Mäusen, Ratten und Kaninchen bis zu maternal-toxischen Konzentrationen untersucht. Bei Cynomolgus-Affen und Kaninchen war die Lebensfähigkeit der Föten ab 200 mg/kg und 100 mg/kg vermindert. Es wurden keine dosis- oder substanzabhängigen Missbildungen beobachtet. Untersuchungen bezüglich Fertilität sowie perinataler und postnataler Toxizität ergaben keine unerwünschten Wirkungen.

### Karzinogenität

Studien zur Karzinogenität von Norfloxacin bei Ratten und Mäusen ergaben keine Anzeichen eines kanzerogenen Potenzials.

### Genotoxisches und tumor erzeugendes Potenzial

Norfloxacin hemmt die Topoisomerase und kann somit eine genotoxische Wirkung auf Säugetierzellen ausüben. Bei der therapeutischen Anwendung wird der

Schwellenwert, der zu dieser Reaktion führt, nicht überschritten.

Es existieren keine Daten zur Photomutagenität/Photokarzinogenität von Norfloxacin. Aufgrund der Ergebnisse bei anderen Fluorchinolonen wird eine schwache photomutagene oder phototumorogene Wirkung von Norfloxacin *in vitro* sowie in Tierstudien vermutet.

### Besondere toxikologische Eigenschaften

Bisher liegen keine Ergebnisse vor, die auf eine Katarakt erzeugende Wirkung von Norfloxacin hinweisen. Entsprechende Studien wurden für Norfloxacin nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon; Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz; Mikrokristalline Cellulose; hoch disperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat; gereinigtes Wasser; Hypromellose; Talkum; Titandioxid; Propylenglycol.

### 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

Jeder Blisterstreifen besteht aus einer Aluminiumfolie auf der einen und einer PVC/PVDC-Folie auf der anderen Seite.

Jede Faltschachtel enthält 6, 10, 14, 20 oder 50 Tabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Erfordernisse.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven

Tel: +49 (0) 4721 606 0  
Fax: +49 (0) 4721 606 333  
E-Mail: info@tad.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

44015.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Dezember 1998

Datum der letzten Verlängerung der  
Zulassung: 28. August 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

11.2019

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/  
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig