

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norfloxacin EG 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 Filmomhulde tablet bevat 400 mg norfloxacin.

Hulpstoffen met bekend effect:

Iedere filmomhulde tablet bevat 0,5 mg zonnegeel (E110) en 3,36 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Ronde, oranje filmomhulde tabletten, met een gegraveerde lijn aan één zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Norfloxacin EG is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties veroorzaakt door norfloxacin-gevoelige bacteriën (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

- Ongecompliceerde acute cystitis. Bij ongecompliceerde acute cystitis mag Norfloxacin EG uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties.
- Urethritis, met inbegrip van gevallen als gevolg van gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Gecompliceerde urineweginfecties (met uitzondering van gecompliceerde pyelonefritis)
- Gecompliceerde acute cystitis

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering hangt af van de gevoeligheid van de pathogene organismen en de ernst van de ziekte. Zie de aanbevolen doseringen in onderstaande tabel.

De gevoeligheid van het causatieve organisme voor de behandeling dient getest te worden (indien mogelijk), hoewel de behandeling begonnen kan worden voordat deze resultaten beschikbaar zijn.

In geval van een vermoeden van falen van de therapie zal microbiologisch onderzoek naar mogelijke bacteriële resistentie moeten worden ondernomen.

Dosering bij volwassenen

Diagnose	Dosering	Duur van de behandeling²
Gebruikelijke dosering voor ongecompliceerde acute cystitis ³	400 mg tweemaal per dag	3 dagen
Gebruikelijke dosering voor infecties van de urinewegen	400 mg tweemaal per dag	7 - 10 dagen ¹
Gecompliceerde infecties van de urinewegen ⁴	400 mg tweemaal per dag	Gewoonlijk 2 - 3 weken ²

¹ De symptomen die gepaard gaan met urineweginfecties, zoals een brandend gevoel bij het urineren of koorts en pijn, verdwijnen al na één of twee dagen. Niettemin dient de aanbevolen behandelingsduur strikt in acht te worden genomen.

² Behandeling langer dan 3 weken dient te gebeuren op geleide van een evaluatie van de respons van de patiënt, waarbij rekening moet worden gehouden met officiële therapeutische richtlijnen en een inschatting van het risico op de ontwikkeling van resistentie.

³ Deze aandoening wordt veelal aangetroffen bij vrouwen.

⁴ Exclusief acute of chronische gecompliceerde pyelonefritis (zie rubriek 4.4)

De tabletten mogen niet gedeeld worden.

Dosering voor patiënten met nierinsufficiëntie

Norfloxacin EG is geschikt voor gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dienen de voor- en nadelen van het gebruik van Norfloxacin EG zorgvuldig afgewogen te worden in elk individueel geval. Voor patiënten met een creatinineklaring = 30 ml/min x 1,73 m² is de aanbevolen dosering 1 Norfloxacin EG 400 mg filmomhulde tablet per dag.

Bij deze dosering overschrijden de vocht- en weefselconcentraties de minimale remmende concentratie (MRC) van de meeste norfloxacin-gevoelige pathogene organismen die infecties van de urinewegen veroorzaken.

Ouderen

Farmacokinetische studies toonden geen bewijs voor verschillen in de farmacokinetiek van norfloxacin bij ouderen, behalve een kleine verlenging van de halfwaardetijd. Als de nierfunctie niet verminderd is, dient de dosering niet te worden aangepast bij ouderen. (zie rubriek 4.4 Hartaandoeningen)

Pediatrische patiënten

Norfloxacin EG wordt niet aanbevolen bij kinderen of opgroeiende adolescenten (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten dienen met voldoende vloeistof te worden ingenomen (bv. een glas water), ten minste één uur voor of twee uur na een maaltijd of het nuttigen van melk.

De filmomhulde tabletten dienen bij voorkeur 's ochtends en 's avonds ingenomen te worden. Als slechts één dosis dagelijks dient te worden toegediend, dient dit altijd op hetzelfde tijdstip van de dag te gebeuren.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor norfloxacin, voor verwante chinolon-antibiotica, voor de kleurstof zonnegeel (E110) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van norfloxacin en tizanidine (zie rubriek 4.5).

Tendinitis en/of peesscheuring

Norfloxacin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van tendinitis en/of peesscheuring in verband met het gebruik van fluorochinolonen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Gebruik tijdens de zwangerschap, bij borstvoeding en bij kinderen en opgroeiende adolescenten

Norfloxacin dient niet te worden gebruikt door kinderen en opgroeiende adolescenten of door zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, omdat de veiligheid en de effectiviteit niet voldoende zijn vastgesteld voor deze patiëntengroepen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluorochinolonen bevatten, moet het gebruik van norfloxacin worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met norfloxacin mag pas worden gestart als er geen andere behandelingsmogelijkheden zijn en na zorgvuldige evaluatie van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

Wanneer een systemische infectie wordt vermoed, mag Norfloxacin EG niet worden gebruikt om een infectie van de urinewegen te behandelen wegens de relatief lage systemische beschikbaarheid van oraal norfloxacin.

Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik van norfloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

Overgevoelighedsreacties

Ernstige en in sommige gevallen fatale overgevoelighedsreacties (anafylactische of anafylactoïde), soms volgend op de eerste dosis, zijn waargenomen bij patiënten die behandeling met chinolonen kregen (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen moet de behandeling met norfloxacin onmiddellijk worden stopgezet en moet begonnen worden met geschikte noodmaatregelen (bv. antihistaminica, glucocorticosteroïden, sympathicomimetica en beademing, indien noodzakelijk).

Leverfalen

Gevalen van levernecrose en levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij gebruik van norfloxacin (zie rubriek 4.8). Wanneer tekenen en symptomen van een leveraandoening (zoals anorexia, geelzucht, donkere urine, pruritus of gevoeligheid van de buik) optreden, dient de behandeling te worden stopgezet.

Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling met chinolonen en fluoroquinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroïden worden vermeden.

Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met norfloxacin worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op geschikte wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Gebruik bij patiënten met epilepsie en andere aandoeningen van het centraal zenuwstelsel

Bij epileptische patiënten en patiënten met vooraf bestaande aandoeningen van het centraal zenuwstelsel (bv. een lage convulsieve drempel, een voorgeschiedenis van convulsies, een verminderde bloedstroom naar de hersenen, veranderingen in de hersenstructuur of beroerte) mag norfloxacin alleen worden voorgeschreven als het voordeel duidelijk opweegt tegen het risico, vanwege de kans op bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel bij deze patiënten.

Convulsies zijn in zeldzame gevallen vastgesteld bij patiënten die norfloxacin kregen. Norfloxacin kan leiden tot exacerbaties en verergering van de symptomen bij patiënten met bekende of vermoede psychiatrische aandoeningen, hallucinaties en/of verwardheid (zie rubriek 4.8).

De normale aangewezen urgentiemaatregelen zijn geïndiceerd (bv. vrijhouden van de luchtwegen, toedienen van anti-epileptica).

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dysesthesie of krachtsverlies. Patiënten die met norfloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Pseudomembraneuze colitis

Het optreden van ernstige en aanhoudende diarree tijdens of na de behandeling kan duiden op zeer zelden waargenomen pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en een geschikte therapie (bv. een antibioticum met bewezen klinische effectiviteit) te worden gestart. Geneesmiddelen die de darmperistaltiek remmen, zijn gecontra-indiceerd.

Hartaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van fluoroquinolonen, waaronder norfloxacin, bij patiënten met gekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals bijvoorbeeld:

- congenitaal lang QT-syndroom
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen (bijv. klasse IA- en III-antiarritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica).
- niet gecorrigeerd onevenwicht van de elektrolyten (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- ouderen
- hartziekte (bijv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

(Zie rubrieken 4.2 Ouderen, 4.5, 4.8 en 4.9).

G6PD - (glucose-6-fosfaatdehydrogenase) deficiëntie

Bij patiënten met latente of werkelijke G6PD-deficiëntie zijn hemolytische reacties mogelijk ten gevolge van het gebruik van chinolonen (zie rubriek 4.8).

Myasthenia gravis

Norfloxacin kan de symptomen van myasthenia gravis verergeren, hetgeen kan leiden tot levensbedreigende zwakte van de ademhalingsspieren. Er dienen adequate tegenmaatregelen genomen te worden als er enig teken van ademhalingsmoeilijkheden wordt geconstateerd.

Bij patiënten behandeld met norfloxacin is ontmaskering of verergering van myasthenia gravis waargenomen (zie rubriek 4.8). Omdat dit een levensbedreigend ademhalingsfalen kan betekenen, moeten patiënten met myasthenia gravis waarbij verergering van de symptomen optreedt onmiddellijk medische hulp inroepen.

NSAID

Gelijktijdige toediening van een niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddel (NSAID) met een chinolon, inclusief norfloxacin, kan het risico op stimulering van het centraal zenuwstelsel en convulsies verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van norfloxacin en NSAIDs.

Oogaandoeningen

Indien het zicht verminderd is of enig ander effect op de ogen wordt waargenomen, dient onmiddellijk een oogarts geraadpleegd te worden (zie rubriek 4.8).

Fotosensibiliteit

Fotosensibiliteit kan optreden bij patiënten die norfloxacin of een ander chinolonachtig geneesmiddel nemen (zie rubriek 4.8). Langere periodes van blootstelling aan de zon en sterker zonlicht dienen tijdens de behandeling vermeden te worden. Ook dient het gebruik van een zonnebank gedurende deze periode vermeden te worden. De behandeling moet stopgezet worden als zich symptomen van fotosensibiliteit voordoen.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie dienen de voor- en nadelen van het gebruik van norfloxacin zorgvuldig afgewogen te worden in elk individueel geval (zie rubriek 4.2). De urineconcentratie van norfloxacin kan afnemen als de nierfunctie ernstig verminderd is, aangezien de uitscheiding van norfloxacin voornamelijk via de nieren gebeurt.

Kristalurie

In geval van verlengde behandeling moet het optreden van kristalurie worden gecontroleerd.

Ook al is kristalurie niet te verwachten onder normale omstandigheden bij een dosering van 400 mg tweemaal daags, wordt uit voorzorg aanbevolen de dagelijks geadviseerde dosering niet te overschrijden en voldoende vloeistof in te nemen om de hydratatiestatus en urineproductie zeker te stellen.

Chronische gecompliceerde pyelonefritis

Orale norfloxacinhoudende producten worden niet aangeraden voor de behandeling van acute of chronische gecompliceerde pyelonefritis.

Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na gebruik van fluorochinolonen in het bijzonder in de oudere populatie. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en

aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Bijgevolg mogen fluorochinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en/of aortadissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld, of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefsel-aandoeningen zoals Marfansyndroom of vasculair Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis bekende atherosclerose) of

- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of

- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

Het risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, en scheuring daarvan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroïden.

Patiënten moeten erop worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

Dysglykemie

Zoals bij alle chinolonen zijn er verstoringen in de bloedglucose gemeld, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8), meestal bij diabetische patiënten die gelijktijdig worden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld glibenclamide) of met insuline. Gevallen van hypoglykemisch coma zijn gemeld. Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen bij alle diabetische patiënten.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Norfloxacin remt CYP 1A2, hetgeen kan leiden tot interacties met andere geneesmiddelen die door dit enzym gemetaboliseerd worden.

Tizanidine

Tizanidine mag niet samen met norfloxacin worden toegediend (zie rubriek 4.3). In klinische studies met andere macroliden was de serumconcentratie van tizanidine verhoogd bij gelijktijdige toediening. Een verhoogde serumconcentratie van tizanidine gaat gepaard met een versterkt hypotensief en sedatief effect.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Zoals andere fluoroquinolonen dient norfloxacin met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die met geneesmiddelen behandeld worden waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. klasse IA- en III-antiarritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica). (Zie rubriek 4.4).

Nitrofurantoïne

In vitro antagonisme is waargenomen tussen norfloxacin en nitrofurantoïne. Derhalve moet het gelijktijdig gebruik van norfloxacin en nitrofurantoïne vermeden worden.

Probenecide

Probenecide vermindert de excretie van norfloxacin in de urine, maar beïnvloedt de serumconcentratie niet.

Theofylline

Verhoogde plasmaconcentraties van theofylline zijn gemeld gedurende gelijktijdig gebruik van theofylline en chinolonen. Bijwerkingen veroorzaakt door theofylline zijn ook sporadisch gemeld gedurende gelijktijdig gebruik van norfloxacin en theofylline. De plasmaconcentratie van theofylline moet dus gecontroleerd worden en de dosering van theofylline indien nodig aangepast worden.

Cafeïne

Van sommige chinolonen, inclusief norfloxacin, is ook aangetoond dat ze het metabolisme van cafeïne remmen. Dit kan leiden tot verminderde klaring van cafeïne en een verlenging van de halfwaardetijd. Gedurende behandeling met norfloxacin dient de inname van cafeïne bevattende geneesmiddelen (bv. bepaalde analgetica) indien mogelijk vermeden te worden.

Ciclosporine

Verhoogde serumconcentraties van ciclosporine zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van norfloxacin. De serumconcentraties van ciclosporine dienen derhalve gecontroleerd te worden en de ciclosporinedosering op de juiste wijze aangepast te worden.

Warfarine

Chinolonen, inclusief norfloxacin, kunnen de effecten van het orale anticoagulans warfarine of de hiervan afgeleide producten versterken. Als deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend, moeten de protrombintijd of andere coagulatie testen nauwkeurig in de gaten worden gehouden.

Fenbufen

Uit dierproeven is gebleken dat gelijktijdige toediening van fluoroquinolonen en fenbufen tot convulsies kan leiden. Gelijktijdig gebruik van chinolonen en fenbufen dient derhalve vermeden te worden.

Orale contraconceptiva

Van sommige antibiotica is gemeld dat ze de werking van orale contraconceptiva verminderen.

Verschillende preparaten (preparaten die ijzer of antacida bevatten, producten die magnesium, aluminium, calcium of zink bevatten)

Multivitaminpreparaten, preparaten die ijzer of zink bevatten, antacida en sucralfaat mogen niet gelijktijdig met norfloxacin ingenomen worden, aangezien dit de absorptie van norfloxacin zou kunnen verminderen, hetgeen leidt tot lagere concentraties in het serum en in de urine. Norfloxacin moet daarom 2 uur voor of ten minste 4 uur na het nuttigen van dergelijke producten ingenomen worden. Deze restrictie is niet van toepassing op H₂-receptorantagonisten.

Orale voedingsoplossingen en zuivelproducten (melk of vloeibare melkproducten zoals yoghurt) verminderen de absorptie van norfloxacin. Norfloxacin moet daarom ten minste 1 uur voor of 2 uur na het nuttigen van dergelijke producten ingenomen worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Aan zwangere vrouwen mag geen norfloxacin voorgeschreven worden aangezien onvoldoende ervaring beschikbaar is inzake de veiligheid van het gebruik bij deze populatie. Op basis van resultaten van dierproeven kan beschadiging aan het articulaire kraakbeen van de onvolgroeide vrucht niet uitgesloten worden. Dierproeven hebben geen bewijs van teratogene werking aangetoond. Norfloxacin dringt door in de foetus en het vruchtwater.

Borstvoeding

Aangezien andere chinolonen in de moedermelk worden uitgescheiden en er voor norfloxacin geen gegevens beschikbaar zijn bij vrouwen die borstvoeding geven, is norfloxacin gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven of moet de borstvoeding worden stopgezet.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zelfs bij correct gebruik kan norfloxacin het reactievermogen van de patiënt zodanig beïnvloeden dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen aangetast kunnen zijn, in het bijzonder bij aanvang van de behandeling, bij verhoging van de dosis, bij verandering van de medicatie en in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

In deze rubriek zijn de frequenties van bijwerkingen als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		vaginale candidiasis			
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	leukopenie, neutropenie, eosinofilie	trombocytopenie, verminderde hematocriet, kristalurie en verlengde protrombintijd, hemolytische anemie, soms in verband gebracht met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (zie rubriek 4.4)		agranulocytose	
<i>Immuunsys-</i>		overgevoelighe			

teemaandoeningen		idsreacties zoals anafylaxie (zie rubriek 4.4), angio-oedeem, urticaria, interstitiële nefritis, petechiën, bloedblaren, papels met vasculitis			
Endocriene aandoeningen					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).
Voedings- en Stofwisselingsstoornissen					Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4).
Psychische stoornissen*		stemmingswisselingen, slapeloosheid, slaapstoornissen, depressie, angst, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, euforie, desoriëntatie, hallucinaties, verwardheid, psychische stoornissen en psychotische reacties			
Zenuwstelselaandoeningen*	hoofdpijn, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd en slaperigheid	vermoeidheid, paresthesie, polyneuropathie (zie rubriek 4.4) inclusief het Guillain-Barré syndroom, convulsies en mogelijke exacerbatie van			hypo-esthesie

		myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)			
Oogaandoeningen*		gezichtsstoornissen, verhoogde traanvorming			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*		tinnitus			
Hartaandoeningen**		palpitatie			Ventriculaire aritmieën*, torsades de pointes* (hoofdzakelijk gemeld bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging), QT-verlenging op het EKG QT (zie rubriek 4.4 en 4.9)
Bloedvataandoeningen**					
Maagdarmstelselaandoeningen	abdominale pijn en krampen, misselijkheid	brandend maagzuur en diarree, braken, anorexia, pancreatitis, hepatitis	pseudomembraanuze colitis (zie rubriek 4.4)		
Lever- en galaandoeningen	verhoging van AST, ALT, alkalische fosfatase	verhoging van serumbilirubine		cholestatische hepatitis, levernecrose	leverfalen, inclusief fatale gevallen (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag	ernstige huidreacties, exfoliatieve dermatitis, syndroom van Lyell en erythema multiforme (Stevens-Johnson)			

		syndroom), fotosensibiliteit (zie rubriek 4.4), pruritus			
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen*</i>		arthritis, myalgie, artralgie, tendinitis, tendovaginitis	In sommige gevallen werd ontsteking van de achillespees vastgesteld gedurende de behandeling met fluorochinolon en inclusief norfloxacin. Dit kan leiden tot scheuring van de achillespees (zie rubriek 4.4).	rhabdomyolyse, ontmaskeren of verergering van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		verhoging van serumureum en serumcreatinine			
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>					

* Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zicht, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

** Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

Door de aanwezigheid van de kleurstof zonnegeel (E110) kunnen allergische reacties optreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Er is op dit moment geen ervaring beschikbaar met betrekking tot een overdosering van norfloxacin.

In geval van overdosering dient een symptomatische behandeling te worden geïmplementeerd en een ECG-controle te worden uitgevoerd gezien de mogelijkheid van een verlenging van het QT-interval.

In het geval van een recente, acute overdosering moet de patiënt calciumhoudende oplossingen drinken om norfloxacin om te zetten in een calciumcomplex dat minimaal uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd wordt. De patiënt moet zorgvuldig in de gaten gehouden worden en moet indien nodig zowel symptomatische als ondersteunende behandeling krijgen. Er moet gezorgd worden voor voldoende inname van vloeistof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Therapeutische classificatie

Farmacotherapeutische categorie

Norfloxacin is een bacteriedodend antibioticum dat tot de groep van de fluorochinolonen behoort.

ATC-code

J01 MA 06

Werkingsmechanisme

Norfloxacin remt de synthese van desoxyribonucleïnezuur (DNA) van bacteriën door remming van bacteriële topo-isomerase II (gyrase) en topo-isomerase IV.

Verband tussen de farmacokinetiek en de farmacodynamiek

De werkzaamheid is voornamelijk afhankelijk van de C_{max} (maximale serumconcentratie): MRC (minimale remmende concentratie) van het pathogeen en de AUC (area under the curve): MRC van het pathogeen, respectievelijk.

Resistentiemechanisme(n):

Resistentie tegen norfloxacin kan voortkomen uit de volgende mechanismen:

- Gewijzigde targetstructuren: Het voornaamste mechanisme van resistentie tegen norfloxacin en andere fluorochinolonen bestaat uit veranderingen van topo-isomerase II en IV als gevolg van een mutatie. Andere mechanismen van resistentie leiden tot een verminderde concentratie van fluorochinolonen op de werkingsplaats. Dit is te wijten aan een verminderde penetratie in de bacteriële cel als gevolg van een afgenomen vorming van porines of een verhoogde efflux uit de cel via effluxpompen.
- Overdraagbare, plasmide-gecodeerde resistentie werd aangetoond bij *Escherichia coli* en *Klebsiella spp.*

Er is gedeeltelijke of volledige kruisresistentie tussen norfloxacin en andere fluorochinolonen.

Breekpunten

Het testen van norfloxacin wordt uitgevoerd door de gebruikelijke verdunningsreeks te gebruiken. De volgende minimale remmende concentraties werden bepaald voor gevoelige en resistente micro-organismen:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) breekpunten:

Species	gevoelige	resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Niet-speciesgerelateerde breekpunten*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* voornamelijk gebaseerd op serum farmacokinetiek

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in de loop van de tijd variëren voor de specifieke species. Informatie over lokale resistentie is daarom gewenst, vooral om een adequate behandeling van ernstige infecties te garanderen. Als de lokale resistentiesituatie de effectiviteit van norfloxacin in twijfel trekt, dient therapeutisch advies bij een expert te worden ingewonnen. Met name bij gevallen van ernstige infectie of falende therapie dient een microbiologische diagnose met bevestiging van het micro-organisme en zijn gevoeligheid voor norfloxacin te worden uitgevoerd.

De prevalentie van verworven resistentie op basis van gegevens van de afgelopen 5 jaar van nationale resistentie monitoringsprojecten en studies (laatste herziening: december 2007)

Gewoonlijk gevoelige species
Aerobe grampositieve micro-organismen
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
Aerobe gramnegatieve micro-organismen
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Species waarvoor de verworven resistentie een probleem kan zijn
Aerobe grampositieve micro-organismen
<i>Enterococcus faecalis</i> ^s
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline-gevoelig)
Aerobe gramnegatieve micro-organismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i> ^s
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inherent resistente organismen
Aerobe grampositieve micro-organismen
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline-gevoelig)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Aerobe gramnegatieve micro-organismen

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Andere micro-organismen
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o Op het moment van publicatie van de tabel waren er geen recente gegevens beschikbaar. Er wordt uitgegaan van gevoeligheid in de primaire literatuur, standaardwerken en behandeladviezen.

[§] De meeste isolaten laten een natuurlijke intermediaire gevoeligheid zien.

[&] Het aantal resistentiegevallen in isolaten van patiënten met ongecompliceerde cystitis is <10%, bij andere patiënten >10%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Norfloxacin wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Bij gezonde vrijwilligers wordt ten minste 30 tot 40% van een orale dosis geabsorbeerd uit de farmaceutische vormen die momenteel beschikbaar zijn.

Distributie

Serumconcentraties van 0,84 - 1,64 mg/l werden bereikt binnen 1 - 1,5 uur na orale toediening van een dosis van 400 mg. De tijdsduur tot de piekconcentratie (T_{max}) varieerde van 0,75 - 2,0 uur. De gemiddelde halfwaardetijd in serum is drie tot vier uur bij gezonde vrijwilligers en is dosisonafhankelijk.

Het schijnbare distributievolume (V_{dβ}) bedraagt ongeveer 223 ± 97 l.

Eiwitbinding

Norfloxacin is voor ongeveer 13,8% aan plasma-eiwitten gebonden bij een concentratie van 2,5 mg/l in menselijk serum.

Eliminatie

Norfloxacin wordt na absorptie uit het maagdarmkanaal geëlimineerd via metabolisering en via renale en biliaire excretie.

Renale excretie vindt plaats zowel door glomerulaire filtratie als door tubulaire secretie, zoals wordt aangegeven door de hoge renale klaring van ongeveer 236 ± 56 ml/min en de remming van de excretie van probenecide. De totale lichaamsklaring bedraagt 506 ± 211 ml/min.

Ongeveer 25 - 40% van de dosis werd teruggevonden in de urine na enkelvoudige en meervoudige orale inname van 400 mg bij volwassen vrijwilligers met een goede nierfunctie.

Bij gezonde ouderen (65-75 jaar oud met een normale nierfunctie voor hun leeftijd) wordt norfloxacin langzamer uitgescheiden, wat in overeenstemming is met de fysiologisch verminderde nierfunctie in deze leeftijdsgroep. De absorptie van het geneesmiddel lijkt niet aangetast. De eliminatiehalfwaardetijd bij geriatrische patiënten bedroeg 2,7-3,5 uur na toediening van 400 mg per dag en 5,3-5,4 uur na een dosis van 400 mg tweemaal daags.

In de urine wordt norfloxacin zowel onveranderd teruggevonden als in de vorm van zes actieve metabolieten, waarvan de bacteriedodende werking minder is dan die van de moederverbinding. Meer dan 70% van het uitgescheiden geneesmiddel wordt in niet-gemetaboliseerde vorm teruggevonden.

De bacteriedodende werking van norfloxacin wordt niet beïnvloed door veranderingen in de pH van de urine.

Farmacokinetiek bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Na een enkelvoudige dosis van 400 mg is norfloxacin in gelijke mate aanwezig bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 30 ml/min x 1,73 m² als bij gezonde vrijwilligers. De renale uitscheiding van norfloxacin is duidelijk verminderd bij patiënten met een creatinineklaring onder de 30 ml/min x 1,73 m². De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van norfloxacin bedroeg 4,4; 6,6 en 7,6 uur bij volwassenen met een creatinineklaring van respectievelijk 30-80, 10-29, en onder de 10 ml/min x 1,73 m². De piekserumconcentraties van norfloxacin lijken niet beïnvloed te worden door nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Net zoals andere chinolonen veroorzaakte norfloxacin artropathie bij onvolgroeide dieren. Norfloxacin veroorzaakte laesies en in sommige gevallen erosie van het kraakbeen in gewichtdragende gewrichten. Er werd geen artropathie waargenomen bij apen die norfloxacin kregen in dosissen lager dan 500 mg/kg lichaamsgewicht/dag (C_{max} 15,6 mg/l). Dergelijke veranderingen werden evenmin gezien bij volgroeide dieren.

Bij muizen en ratten werd embryotoxiciteit waargenomen, maar bij konijnen en apen leidden hoge dosissen norfloxacin tot verhoogde embryosterfte. Onderzoek naar de vruchtbaarheid en de perinatale en postnatale toxiciteit liet geen nadelige invloed zien. Norfloxacin kan worden opgespoord in vruchtwater en in navelstrengbloed.

Op basis van de resultaten van dierenproeven kan schade aan het kraakbeen van de gewrichten in het groeiend lichaam niet helemaal worden uitgesloten. Dierstudies hebben geen teratogeen effect aangetoond.

Cataractverwekkend potentieel

Onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij gepigmenteerde dieren (honden) zouden enige schatting van het cataractverwekkend potentieel opgeleverd kunnen hebben. De gepaste experimentele onderzoeken zijn nog niet uitgevoerd.

Carcinogeen potentieel

Onderzoeken op het gebied van carcinogeen potentieel bij ratten en muizen hebben geen bewijs opgeleverd dat duidt op een carcinogene werking van norfloxacin.

Genotoxiciteit en tumorverwekkend potentieel

Norfloxacin kan genotoxisch zijn als gevolg van de remmende werking op topo-isomerasen in zoogdiercellen. Dit effect heeft een drempelwaarde die bij therapeutisch gebruik niet overschreden wordt. Langetermijnonderzoeken bij ratten en muizen hebben geen tumorverwekkend potentieel aangetoond.

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot fotomutagene of fotocarcinogene werking van norfloxacin. Vergelijkende gegevens van andere fluoroquinolonen suggereren een laag fotomutageen / fotocarcinogeen potentieel van norfloxacin *in vitro* en in dierproeven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

povidon

Samenvatting van de productkenmerken

natriumzetmeelglycolaat
microkristallijne cellulose
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
magnesiumstearaat
gezuiverd water

Filmomhulling:

hypromellose
talk
propyleenglycol
kleurstof zonnegeel (E110)
titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium PVC/PVDC-blisterverpakking
Verpakkingen met 6, 10, 14, 16, 20, 28, 30, 50, 56 en 100 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE215677

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/06/2003

Datum van laatste verlenging: 14/07/2011

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2021

Datum van herziening van de tekst: 11/2020