

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norfloxacin CF 400 mg, omhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 400 mg norfloxacin.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 0.5 mg zonnegeel (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Ronde, oranje filmomhulde tablet, met een gegraveerde lijn op één zijde. De breukstreep is aanwezig om de tablet gemakkelijker te breken voor het gemak van doorslikken, niet om de tablet in twee gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Norfloxacin CF 400 mg is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties veroorzaakt door norfloxacin-gevoelige grampositieve en gramnegatieve aërobe bacteriën (zie rubriek 4.2 en 5.1):

- Ongecompliceerde acute cystitis. Bij ongecompliceerde acute cystitis mag Norfloxacin CF uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van 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 genomen te worden.

-

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

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 behandeling ²
Gebruikelijke dosering voor ongecompliceerde acute cystitis ³	400 mg tweemaal per dag	3 dagen
Gebruikelijke dosering voor infectie aan de urinewegen	400 mg tweemaal per dag	7 - 10 dagen ¹
Gecompliceerde infecties aan de urinewegen ⁴	400 mg tweemaal per dag	Normaal gesproken 2 - 3 weken ²

¹ Symptomen waarmee infecties aan de urinewegen gepaard gaan, zoals het branden bij het plassen of koorts en pijn gaan al na één of twee dagen weg. Niettemin dient men zich volledig te houden aan de aanbevolen duur van de behandeling.

² Behandelingen langer dan 3 weken dienen te worden geleid door evaluatie van de respons van de patiënt waarbij rekening moet worden gehouden met de officiële richtlijnen inzake de behandeling en de beoordeling van het risico op de ontwikkeling van resistentie.

³ Deze aandoening kan voorkomen bij vrouwen.

⁴ Met uitzondering van acute en chronische gecompliceerde pyelonephritis.

De tabletten mogen niet gedeeld worden.

Dosering voor patiënten met nierinsufficiëntie

Norfloxacin CF 400 mg is geschikt voor gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie moeten de voor- en nadelen van het gebruik van Norfloxacin CF 400 mg worden afgewogen in elk individueel geval.

Voor patiënten met een creatinineklaring = 30 ml/min x 1,73m² is de aanbevolen dosering 1 Norfloxacin CF 400 mg omhulde tablet per dag.

Bij deze dosering overschrijden de vocht- en weefselconcentraties de MRC's van de meeste norfloxacin-gevoelige pathogene organismen die infecties aan de urinewegen veroorzaken.

Oudere patiënten

Farmacokinetische studies toonden geen bewijs voor verschillen in farmacokinetiek van norfloxacin bij oudere patiënten, behalve een kleine verlenging van de halfwaardetijd. Bij afwezigheid van een verminderde nierfunctie hoeft de dosering niet te worden aangepast bij oudere patiënten.

Pediatrie patiënten

Norfloxacin CF 400 mg wordt niet aanbevolen bij kinderen of opgroeiende adolescenten (zie 4.3. Contra-indicaties).

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Wijze van toediening

De omhulde tabletten dienen met voldoende vloeistof te worden ingenomen (bijv. een glas water), tenminste één uur vóór of twee uur na een maaltijd of het nuttigen van melk.

De omhulde 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 te gebeuren.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of enig ander aanverwant quinolon antibioticum, de kleurstof zonnegeel (E110) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Tendinitis en/of peesscheuring

Norfloxacin dient niet gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van tendinitis en/of peesscheuring in verband met het gebruik van fluorochinolon (zie 4.4 en 4.8).

Gebruik tijdens zwangerschap en 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. Dit omdat de veiligheid en efficiëntie niet voldoende zijn vastgesteld voor deze patiëntengroepen.
(zie rubriek 4.6 en 5.3).

4.4 Speciale 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 behandelmogelijkheden zijn en na zorgvuldige evaluatie van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

Wanneer een systemische infectie wordt vermoed, moet norfloxacin niet worden gebruikt om een infectie aan de urinewegen te behandelen vanwege de relatief lage biologische beschikbaarheid van orale 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.

Ernstige acute overgevoelighedsreacties

Ernstige en soms fatale overgevoeligheid (anafylactische of anafylactoïde) reacties, soms zelfs na de eerste doses zijn waargenomen bij patiënten die een quinoline therapie kregen (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen moet de behandeling met norfloxacin direct worden

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

stopgezet en moet direct begonnen worden met adequate eerste hulp handelingen (bijvoorbeeld antihistaminica, corticosteroïden, sympathicomimetica en beademing indien noodzakelijk).

Leverfalen

Gevallen van hepatische necrosis en levensbedreigende leverfalen zijn gerapporteerd met norfloxacin (zie rubriek 4.8). In het geval van enige tekenen en symptomen van leverziekte (zoals anorexia, geelzucht, donkere urine, pruritus of gevoelige onderbuik) moet de behandeling worden gestopt.

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 fluorochinolonen 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 de 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 centrale zenuwstelsel

In het geval van epileptische patiënten en patiënten met bestaande aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (bijv. een lage convulsieve drempel, een geschiedenis van convulsies, verminderde bloedstroom naar de hersenen, veranderingen in de hersenstructuur of beroerte), dient norfloxacin alleen voorgeschreven te worden als het voordeel duidelijk opweegt tegen het risico, vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel van deze patiënten.

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

De gebruikelijke eerste hulp maatregelen dienen genomen te worden (bijvoorbeeld het vrijhouden van de luchtwegen, het toedienen van anticonvulsiva).

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dysesthesie of krachtverlies. 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 therapie kan duiden op incidenteel waargenomen pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen dient de therapie direct te worden gestaakt en een geschikte therapie (bijvoorbeeld een antibioticum met bewezen klinische effectiviteit) gestart te worden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Medicijnen die de darmperistaltiek remmen zijn gecontra-indiceerd.

Hartaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van fluorochinolonen bij patiënten met bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals bijvoorbeeld:

- aangeboren syndroom met lange QT-interval
 - gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. anti-aritmica klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
 - niet-gecorrigeerde verstoorde elektrolytenbalans (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
 - oudere patiënten
 - hartaandoening (bijv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)
- (Zie rubriek 4.2 'Oudere patiënten', rubriek 4.5, 4.8 en 4.9)

G6PD - (glucose-6-fosfaatdehydrogenase) deficiëntie

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

Myasthenia gravis

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

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

NSAID

The gelijktijdige toediening van een non-steroidal anti-inflammatoir drug (NSAID) met een quinolon, inclusief norfloxacin, kan het risico op stimulatie van het centrale zenuwstelsel en stuipaanvallen verhogen. Daarom moet norfloxacin met voorzichtigheid worden gebruikt bij individuen die gelijktijdig NSAIDS gebruiken.

Verstoord zicht

Indien het gezichtsvermogen minder wordt of andere effecten op de ogen worden ervaren, raadpleeg dan onmiddellijk een oogarts (zie rubriek 4.8)

Fotosensibiliteit

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

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie moeten de voordelen en nadelen van het gebruik van norfloxacin zorgvuldig afgewogen 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 gebeurt via de nieren.

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Kristalurie

In geval van verlengde behandeling, moet het voorkomen van kristalurie worden gemonitord. Ook al is kristalurie niet te verwachten onder normale omstandigheden bij een dosering van tweemaal daags 400 mg, wordt het, als voorzorg, aanbevolen de dagelijks geadviseerde dosering niet te overschrijden en met voldoende vloeistof in te nemen om de hydratatiestatus en urineproductie zeker te stellen.

Chronische gecompliceerde pyelonephritis

Orale norfloxacin bevattende producten worden niet aanbevolen voor de behandeling van acute of chronische gecompliceerde pyelonephritis.

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. 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 bestaande 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 Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis 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 corticosteroiden.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

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

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

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

Tizanidine

Tizanidine moet niet samen met norfloxacin worden toegediend (zie rubriek 4.3). In klinische studies met andere macroliden werd een toename in de serum tizanidine concentratie waargenomen wanneer gelijktijdig toegediend. Toegenomen serum tizanidine concentraties worden geassocieerd met een versterkt hypotensieve en sedatieve effecten.

Geneesmiddelen die het QT interval verlengen

Evenals andere fluorochinolonen moet norfloxacin met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen, waarvan bekend is dat ze het QT interval verlengen (bijv. anti-aritmica klasse IA en klasse III, tricyclische anti-depressiva, macroliden en 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 niet de serumconcentratie.

Theofylline

Verhoogde theofylline plasma-concentraties zijn gemeld gedurende het gelijktijdig gebruik van theofylline en quinolonen. Bijwerkingen veroorzaakt door theofylline zijn ook sporadisch gemeld gedurende gelijktijdig gebruik van norfloxacin en theofylline. De theofyllineconcentratie in plasma moet dus gecontroleerd worden en de dosering van theofylline moet indien nodig aangepast worden.

Cafeïne

Van sommige quinolonen, inclusief norfloxacin, is ook aangetoond dat zij het metabolisme van cafeïne remmen. Dit kan leiden tot verminderde uitscheiding van cafeïne en een verlenging van de halfwaardetijd.

Gedurende de behandeling met norfloxacin dient de inname van cafeïnebevattende medicamenten (d.w.z. bepaalde analgetica) indien mogelijk vermeden te worden.

Ciclosporine

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

Warfarine

Quinolonen, inclusief norfloxacin, kunnen de effecten van het orale anticoagulans warfarine of de hiervan afgeleide producten versterken. Als deze medicijnen gelijktijdig voorgeschreven worden moeten de prothrombinetijd of andere coagulatie tests nauwkeurig in de gaten worden gehouden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

Fenbufen

Uit dierproeven blijkt dat de gelijktijdige toediening van fluorochinolonen en fenbufen kan leiden tot convulsies. Het gelijktijdige gebruik van quinolonen en fenbufen dient derhalve vermeden te worden.

Orale anti-conceptie

Van sommige antibiotica is gemeld dat deze de werking van orale contraceptiva verminderen.

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

Multivitaminepreparaten, preparaten die ijzer of zink, antacida en sucralfaat bevatten 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 tenminste 2 uur vóór of 4 uur na het nuttigen van dergelijke producten ingenomen worden. Deze restrictie is niet van toepassing op H₂-receptor antagonist.

Orale voedingsoplossingen en melkproducten (melk of vloeibare melkproducten zoals yoghurt) reduceren de absorptie van norfloxacin. Norfloxacin CF 400 mg moet tenminste 1 uur vóór 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 wordt opgenomen door embryovocht en vruchtwater.

Borstvoeding

Aangezien andere quinolonen worden uitgescheiden in de moedermelk en geen gegevens beschikbaar zijn voor norfloxacin bij vrouwen die borstvoeding geven, bestaat er een contra-indicatie voor norfloxacin bij vrouwen die borstvoeding geven, of de borstvoeding moet 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 veranderen tot op het punt dat hun vaardigheid met betrekking tot het rijden of het bedienen van machines aangetast wordt, in het bijzonder bij aanvang van de behandeling, verhoging van de dosis of verandering in medicamenten, 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 $< 1/100$)

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<i>Systeem/orgaanklassen</i>	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties		Vaginale candidiasis			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	leukopenie, neutropenie, eosinofilie	trombocytopenie, verminderde hematocriet, kristalurie en verlengde protrombinetijd, hemolytische anemie, soms in verband gebracht met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (zie rubriek 4.4)		agranulocytose	
Immuunsysteemaandoeningen		overgevoeligheidsreacties zoals anafylaxie (zie rubriek 4.4, angio-oedeem, urticaria, interstitiële nefritis, petechia, bloedblaren, papillen met vasculitis			
Endocriene aandoeningen					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)
Psychische aandoeningen*		wisselende stemmingen, slapeloosheid, slaapstoornissen, depressiviteit, angst, nervositeit, geïrriteerdheid, euforie, desoriëntatie, hallucinaties, verwardheid, psychische stoornissen en			

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

		psychotische reacties			
Zenuwstelselaandoeningen*	hoofdpijn, duizeligheid, licht in het hoofd, slaperigheid	moeheid, parasthesie, polyneuropathie (zie rubriek 4.4) inclusief het Guillain-Barré syndroom, convulsies, en mogelijk exacerbatie van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)			
Oogaandoeningen*		vertroebeld zicht, verhoogde traanvorming			
Evenwichtsorganen ooraandoeningen*		oorsuizen			
Hartaandoeningen**		palpitatie			Ventriculaire aritmie en torsade de pointes (met name gemeld bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging), verlenging QT-interval in het ECG (zie rubriek 4.4 en 4.9)
Bloedvataandoeningen**					
Maagdarmstelselaandoeningen	abdominale pijn en kramp, misselijkheid	maagzuur en diarree, overgeven, anorexia, pancreatitis, hepatitis	pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)		
Lever- en galaandoeningen	verhoging van AST, ALT alkalinefosfatase	verhoging van serum bilirubine		cholestatische hepatitis, levernecrose	Leverfalen, inclusief dodelijke gevallen (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag	ernstige huidreacties, exfoliatieve dermatitis, syndroom van Lyell en veelvormig			

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

		erytheem (Stevens-Johnson syndroom), fotosensibiliteit (zie rubriek 4.4), pruritus			
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen*		artritis, myalgie, artralgie, tendinitis, tendovaginitis	in sommige gevallen werd inflammatie van de achillespees geconstateerd gedurende behandeling met fluorochinolonen inclusief norfloxacin. Dit kan leiden tot scheuring van achillespees (zie rubriek 4.4)	Rhabdomyolyse, ontmaskeren of verzwaring van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	
Nier- en urinewegaandoeningen		verhoging van serumureum en serumcreatinine			

* 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 en neuralgie, vermoeidheid, psychiatrische symptomen (waaronder slaapstoornissen, angst, paniekaanvallen, depressie en zelfmoordgedachten), geheugen- en concentratiestoornissen, 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 scheuring (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

Ten gevolge van de aanwezigheid van de kleurstof zonnegeel (E110) kunnen allergische reacties ontstaan.

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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

In het geval van een recente, acute overdosering moet de patiënt calciumhoudende oplossingen drinken om norfloxacin om te zetten in een calciumcomplex dat zeer slecht

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

geabsorbeerd wordt vanuit het gastro-intestinale kanaal. De patiënt moet zorgvuldig in de gaten gehouden worden en moet zowel symptomatische als ondersteunende behandeling krijgen. Gezorgd moet worden voor een voldoende inname van vloeistof.

In geval van overdosering dient symptomatische behandeling te worden gestart. Controle van het ECG moet worden ingesteld, aangezien het QT-interval mogelijk verlengd is.

5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep

Norfloxacin is een bacteriedodend antibioticum, welke behoort tot de groep van fluorochinolonen

ATC-Code

J01MA06

Werkingsmechanisme

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

Verband tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

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

Mechanismen van resistentie

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. Daaraan gekoppeld is een verminderde penetratie in de bacteriële cel als gevolg van een gereduceerde formatie van poriën of

Een verhoogde efflux vanuit de cel via effluxpompen.

- Overdraagbare, plasmide-gecodeerde resistentie werd gedemonstreerd bij *Escherichia coli* en *Klebsiella spp.*

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

Breekpunten

Het testen van norfloxacin werd uitgevoerd door een verdunningsreeks te gebruiken. De volgende minimale remmingsconcentraties werden bepaald bij 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	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

breekpunten*		
--------------	--	--

* voornamelijk gebaseerd op serum farmacokinetiek

Prevalentie van verkregen resistentie

De prevalentie van resistentie kan per plaats verschillen (geografische variatie) en in de loop van de tijd variëren voor de geselecteerde species. Gegevens over lokale resistentie-informatie zijn daarom gewenst, met name om een adequate behandeling van ernstige infecties te garanderen. Als de lokale resistentie situatie de effectiviteit van norfloxacin in twijfel trekt, dan dient therapeutisch advies bij een expert te worden ingewonnen. Met name bij gevallen van ernstige infectie of een falende therapie dient een microbiologische diagnose met de bevestiging van het micro-organisme en zijn gevoeligheid voor norfloxacin te worden uitgevoerd.

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

Gewoonlijk gevoelige species
Aerobe Gram-positieve micro-organismen
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Species waarvoor de verkregen resistentie een probleem zou kunnen zijn
Aerobe Gram-positieve micro-organismen
<i>Enterococcus faecalis</i> ^s
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-gevoelig)
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i> ^e
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Intrinsiek resistente organismen
Aerobe Gram-positieve micro-organismen
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-resistent)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Andere micro-organismen
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-14

° 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 intermediaire gevoeligheid zien.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Norfloxacin wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Bij gezonde vrijwilligers wordt tenminste 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; dit is niet afhankelijk van de dosering.

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

Eiwitbinding

Norfloxacin is voor ongeveer 13,8% gebonden aan (plasma)eiwit bij een concentratie van 2,5 mg/L in menselijk serum.

Eliminatie

Norfloxacin wordt na absorptie uit het gastro-intestinale kanaal geëlimineerd via metabolisering en via renale en biliare excretie.

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

Ongeveer 25 - 40% van de dosis werd teruggevonden in de urine na toediening van enkele en meervoudige doses van 400 mg PO aan volwassen vrijwilligers met een gezonde nierfunctie.

Bij gezonde oudere personen (65-75 jaar, normale nierfunctie voor opgegeven leeftijd), wordt norfloxacin langzamer uitgestoten in lijn met de fysiologische verminderde nierfunctie in deze leeftijdsgroep. De absorptie van het medicijn lijkt niet aangetast. De eliminatie-halfwaardetijd bij geriatrische patiënten bedroeg 2,7-3,5 uur na toediening van 400 mg/dag, en 5,3-5,4 uur na een dosis van 400 mg tweemaal daags.

Norfloxacin wordt zowel intact teruggevonden in de urine als ook in de vorm van zes actieve metabolieten, wiens bacteriedodende werking minder is dan die van de moederverbinding. Meer dan 70% van het uitgescheiden geneesmiddel wordt onveranderd teruggevonden.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-15

Farmacokinetiek bij patiënten met aangetaste nierfunctie

Na een enkele dosis van 400 mg is norfloxacin in gelijke mate beschikbaar in patiënten met een creatinineklaring van meer dan 30 ml/min x 1,73m² als bij gezonde vrijwilligers. De renale klaring van norfloxacin is duidelijk verminderd bij patiënten met een creatinineklaring onder de 30 ml/min x 1,73 m².

De gemiddelde eliminatie-halfwaarde 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. Pieks serumconcentraties van norfloxacin lijken niet beïnvloed te worden door een aanwezige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zoals bij andere quinolonen veroorzaakte norfloxacin artropathie bij onvolgroeide dieren. Norfloxacin veroorzaakte laesies en in sommige gevallen erosie van het kraakbeen in gewichtdragende gewrichten. Geen artropathie werd waargenomen bij apen die norfloxacin ontvingen in doses lager dan 500 mg/kg lichaamsgewicht/dag (C_{max} 15,6 mg/l). Op dezelfde wijze werden dergelijke veranderingen niet gezien bij volgroeide dieren.

Bij muizen en ratten werd embryotoxiciteit waargenomen, maar bij konijnen en apen leidden hoge doses norfloxacin tot verhoogde embryosterfte. Onderzoeken naar het effect op de vruchtbaarheid en de perinatale en postnatale toxiciteit lieten geen nadelige invloed zien. Norfloxacin kan worden opgespoord in het vruchtwater en het bloed in de navelstreng.

Gebaseerd op de resultaten van dierproeven, kan schade aan het kraakbeen van gewrichten bij kinderen in de groei niet worden uitgesloten. Dierstudies hebben geen bewijs van teratogeniteit laten zien

Cataractverwekkend potentieel

Toxicologische onderzoeken met meerdere doses bij gepigmenteerde dieren (honden) zouden enige schatting van het cataractverwekkend potentieel opgeleverd moeten hebben. Passende experimentele onderzoeken zijn nog niet uitgevoerd.

Carcinogene werking

Onderzoeken naar de carcinogene werking bij ratten en muizen hebben geen bewijs opgeleverd dat duidt op carcinogene werking als gevolg van norfloxacin.

Genotoxiciteit en tumorverwekkend potentieel

Norfloxacin kan genotoxisch zijn als gevolg van de remmende werking op topoisomerasen in zoogdiercellen. Dit effect heeft een beperkte waarde die in therapeutisch gebruik niet overschreden wordt. Lange termijn onderzoeken bij ratten en muizen hebben geen tumorverwekkende werking aangetoond.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Norfloxacin CF 400 mg , omhulde tabletten	RVG 24265	
400 mg norfloxacin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-16

Tablet-kern: Povidon, natriumzetmeelglycollaat, microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij silica, magnesiumstearaat, gezuiverd water.

Filmomhulling: hypromellose, talk, propyleenglycol, kleurstoffen zonnegeel (E 110) en titaniumdioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium PVC/PVDC-doordrukstrip.

pakje met 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 100, 200, 300, 400, 500 en 1000 omhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 24265, Norfloxacin CF 400 mg, omhulde tabletten

9. DATUM VAN GOEDKEURING / VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

22 november 1999 / 23 juni 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 26 februari 2025

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2025	Authorisation	Disk: NB012103	Rev. 15.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------