

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ENOXOR® 200 mg Filmtabletten
Wirkstoff: Enoxacin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 217,00 mg Enoxacin
1,5 H₂O
(entspricht 200,00 mg Enoxacin)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Infektionen, die durch Enoxacin-empfindliche Erreger verursacht werden:

- Infektionen der Harnwege
- Gonorrhö (Tripper)

Wie bei allen Infektionserkrankungen sollte eine Testung der Erregerempfindlichkeit durchgeführt werden.

Die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von ENOXOR® 200 mg hängt von der Erregerempfindlichkeit und dem Ort der Infektion ab. Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Infektionen der Harnwege:

Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen der Frau zweimal täglich 1 Filmtablette ENOXOR® 200 mg über 3 Tage. Bei wiederholten Blasenentzündungen oder komplizierten Infektionen der Harnwege je nach Schwere 7–14 Tage lang zweimal täglich 2 Filmtabletten ENOXOR® 200 mg.

Zur Behandlung von Gonorrhö werden einmal 2 Filmtabletten ENOXOR® 200 mg eingenommen.

Zur Behandlung von Ulcus molle (Weicher Schanker) werden dreimal im Abstand von 12 Stunden je 2 Filmtabletten ENOXOR® 200 mg eingenommen.

Patienten im höheren Lebensalter sollten in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und von der Kreatinin-Clearance eine möglichst niedrige Dosis erhalten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist mit einer verlängerten Elimination aus dem Plasma zu rechnen. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min ist die Konzentration von Enoxacin zu niedrig, um bei Infektionen der Harnwege einen therapeutischen Effekt zu erzielen (siehe Abschnitt 4.3).

ENOXOR® 200 mg wird zu den Mahlzeiten eingenommen.

Bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen sollte eine Behandlungsdauer von 4 Wochen nicht überschritten werden.

ENOXOR® 200 mg ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Enoxacin, andere Chemotherapeutika vom Chinolontyp oder einen der sonstigen Bestandteile.

Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase darf Enoxacin nicht verordnet werden, da keine Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung bei diesen Gruppen vorliegen und, aufgrund von Ergebnissen aus Tierversuchen, Gelenkknorpelschädigungen beim noch nicht erwachsenen Organismus nicht völlig auszuschließen sind. Tierversuche haben keine Hinweise auf missbildende (teratogene) Wirkungen ergeben.

Bei Epileptikern ist Enoxacin nicht anzuwenden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min ist die Konzentration im Urin zu gering, um bei Harnwegsinfektionen eine therapeutische Wirkung zu zeigen.

Bei Patienten mit Tendinopathien im Zusammenhang mit Chinolonen (siehe auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Kombination von Duloxetin, Theophyllin oder Aminophyllin mit Enoxacin (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Enoxacin kann schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem bis hin zum anaphylaktischen Schock) hervorrufen, gelegentlich schon nach der ersten Dosis (s. Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten die Behandlung sofort abbrechen und ihren Arzt oder einen Notarzt informieren, der angemessene Notfallmaßnahmen einleiten wird.

Tendinitis und Sehnenruptur

Enoxacin darf generell nicht angewendet werden bei Patienten mit einer positiven Anamnese für Sehnenkrankungen/-beschwerden, die mit einer Chinolonbehandlung assoziiert auftreten (siehe Abschnitt 4.3).

Unter Behandlung mit Enoxacin kann es bereits innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn zu einer manchmal beidseitigen Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere der Achillessehne) kommen. Entzündungen und Rupturen der Sehnen können noch bis zu mehreren Monaten nach Beendigung der Enoxacin-Therapie auftreten. Das Risiko einer Tendinopathie ist bei älteren Patienten oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, erhöht (siehe Abschnitt 4.8).

Bei jeglichem Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) muss die Behandlung mit Enoxacin sofort beendet werden und der Patient sollte einen Arzt konsultieren. Es sollte darauf geachtet werden, dass die betroffene Extremität ruhig gestellt wird.

Krampfanfälle

Chinolone können Krampfanfälle auslösen. Daher sollte Enoxacin bei Patienten mit

ZNS-Erkrankungen oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, die zu Krampfanfällen prädisponieren oder die Krampfschwelle herabsetzen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Im Falle des Auftretens von Krampfanfällen ist die Behandlung mit Enoxacin abzubrechen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten. In seltenen Fällen kann die gleichzeitige Verabreichung von Enoxacin und Fenbufen zu Krampfanfällen führen, deshalb soll die gleichzeitige Einnahme dieser Substanzen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesien, Hypästhesien, Dysästhesien oder Schwäche führten, wurden bei Patienten, die mit Chinolonen behandelt wurden, berichtet. Mit Enoxacin behandelten Patienten sollte angeraten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten (siehe Abschnitt 4.8), bevor die Behandlung fortgesetzt wird.

Psychiatrische Reaktionen

Psychiatrische Reaktionen (z. B. Depressionen oder psychotische Reaktionen) können bereits nach der ersten Gabe von Chinolonen, einschließlich Enoxacin, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Falls diese Reaktionen beim Patienten auftreten, ist Enoxacin abzusetzen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten. Vorsicht ist geboten, wenn Enoxacin bei psychotischen Patienten oder Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte angewendet werden soll.

Schwere Durchfälle

Bei Auftreten von schweren und anhaltenden Durchfällen (siehe Abschnitt 4.8) während oder nach der Therapie sollte der Arzt befragt werden, weil sich dahinter eine ernstzunehmende Darmerkrankung (pseudomembranöse Kolitis) verbergen kann, die sofort behandelt werden muss. In solchen Fällen ist Enoxacin abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Mittel dürfen nicht eingenommen werden.

Photosensibilisierung

Sonnen- und UV-Bestrahlung sollten während der Behandlung vermieden werden, da die Gefahr einer Photosensibilisierung besteht.

Herzerkrankungen

Einige andere Substanzen aus der Klasse der Fluorchinolone sind mit Fällen von QT-Intervallverlängerung assoziiert.

Erkrankungen des ZNS, Geriatrie

Bei Patienten im hohen Alter sowie bei Patienten mit Vorschädigung des ZNS, verminderter Hirndurchblutung, Veränderung in der Gehirnstruktur oder Schlaganfall ist Enoxacin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden, da diese Patienten wegen möglicher zentralnervöser Nebenwirkungen gefährdet sind.

Leberfunktionsstörung

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen.

Nierenfunktionsstörungen

Bei hämodialysepflichtigen Patienten sollte Enoxacin mit Vorsicht angewendet werden, da Enoxacin nicht dialysierbar ist.

Muskelschwäche

Enoxacin darf bei Patienten mit Vorliegen einer Myasthenie nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Bei Patienten mit einem G6PD-Enzymmangel wurden im Zusammenhang mit Chinolonen Fälle akuter Hämolyse gemeldet. Es gibt zwar bisher noch keine Meldungen über Hämolyse-Fälle bei Enoxacin, doch muss dieses Risiko bei der Verschreibung berücksichtigt werden, und es wird empfohlen, gegebenenfalls andere Therapieoptionen zu wählen. Ist die Verschreibung dieses Arzneimittels notwendig, sind Untersuchungen auf mögliche Hämolyse durchzuführen.

Sehstörungen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Durch Enoxacin wird die Elimination von Koffein verzögert. Dies kann zu einer erhöhten Koffein-Konzentration im Blut, mit Erregung und Halluzinationen, führen. Deshalb sollte während der Behandlung mit Enoxacin die Einnahme koffeinhaltiger Arzneimittel (z.B. bestimmte Schmerzmittel) und der Genuss koffeinhaltiger Getränke möglichst vermieden werden.

In seltenen Fällen kann die gleichzeitige Verabreichung von Enoxacin und Fenbufen zu Krampfanfällen führen, deshalb soll die gleichzeitige Einnahme dieser Substanzen vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ranitidin oder mineralischer Antazida (Salze, Oxide und Hydroxide von Magnesium, Aluminium und Kalzium) kann die Aufnahme von Enoxacin aus dem Magen-Darm-Trakt stark vermindert werden. Die Antazida sollten mit zeitlichem Abstand zu den Chinolonen genommen werden (wenn möglich mehr als 4 Stunden).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Didanosin kann eine Reduktion der Aufnahme im Magen-Darm-Trakt aufgrund eines pH-Anstiegs beobachtet werden. Didanosin sollte mit zeitlichem Abstand zu den Chinolonen genommen werden (wenn möglich mehr als 2 Stunden).

Bei gleichzeitiger Gabe von Ropinirol kann durch Verminderung des Lebermetabolismus ein Anstieg der Plasmakonzentration von Ropinirol mit Gefahr einer Überdosierung beobachtet werden. Klinische Überwachung und Verminderung der Ropinirol-dosis während und nach der Behandlung mit Enoxacin sind erforderlich.

Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antikoagulanzen kann eine verstärkte Wirkung

des oralen Antikoagulans und damit eine erhöhte Gefahr von Hämorrhagien beobachtet werden. Häufigere Kontrolle der INR und Anpassung der Dosierung des oralen Antikoagulans vor und nach der Behandlung können notwendig sein.

Enoxacin ist ein CYP1A2-Inhibitor. Bei gleichzeitiger Gabe von Duloxetin und Enoxacin kann eine Hemmung des Duloxetin-Metabolismus erwartet werden. Die kombinierte Einnahme von Duloxetin und Enoxacin sollte deshalb mit Vorsicht erfolgen, da Aufnahme und Serumspiegel von Duloxetin erhöht werden könnten.

Während der Therapie mit Enoxacin ist die Elimination von Theophyllin und Aminophyllin vermindert. Aufgrund einer sich daraus ergebenden möglichen Überdosierung ist die gleichzeitige Gabe von Theophyllin und Enoxacin kontraindiziert.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Enoxacin mit Phenytoin oder Chlorpropamid sind keine bedeutenden Interaktionen beobachtet worden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Strontium besteht das Risiko einer verminderten Aufnahme von Enoxacin im Magen-Darm-Trakt. Als Vorsichtsmaßnahme sollte während der Behandlung mit Enoxacin eine Strontium-Therapie ausgesetzt werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Glukokortikoiden (außer Hydrokortison als Substitutionstherapie) mögliche Erhöhung des Risikos einer Tendinopathie oder sogar eines Sehnenabrisses (in Ausnahmefällen) insbesondere bei Patienten mit einer Langzeittherapie mit Kortikosteroiden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol erfolgt eine Reduktion der Mycophenolsäurekonzentration um etwa ein Drittel, mit möglichem Risiko einer geringeren Wirksamkeit von Mycophenolat-Mofetil.

Enoxacin erzeugt Wechselwirkungen mit multivalenten Kationen-enthaltenden Produkten (Eisen, Zink und Aluminiumpräparate wie Sucralfat). Die Bildung unlöslicher Chelate führt zu einer reduzierten Aufnahme von Enoxacin im Verdauungstrakt. Ein Abstand (von möglichst mehr als 2 Stunden) sollte zwischen der Verabreichung Kationen-enthaltender Produkte und Enoxacin eingehalten werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Enoxacin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll Enoxacin während der Schwangerschaft vorzugsweise nicht verabreicht werden.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Enoxacin und seine Metabolite bei Tieren in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für ein gestilltes Kind kann nicht aus-

geschlossen werden. Enoxacin ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe von Enoxacin wurde eine verringerte, aber reversible Beeinträchtigung der Fertilität bei männlichen Ratten festgestellt, die mit histologischen Veränderungen der männlichen Fortpflanzungsorgane einherging.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse entsprechend der MedDRA-Konvention aufgeführt.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist nach der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Da die meisten Daten aus Beobachtungen nach der Markteinführung stammen, lassen sich Häufigkeiten nicht abschätzen und werden daher als „nicht bekannt“ betrachtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie: häufig
Anämie: gelegentlich

Herzerkrankungen

Tachykardie: sehr selten
Arrhythmien, Herzklopfen: nicht bekannt

Augenerkrankungen

Sehstörungen (z.B. Doppeltsehen, Farbsehen): gelegentlich

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Durchfall: sehr häufig
Übelkeit, Erbrechen, abdominale Beschwerden (Magenbeschwerden): häufig
Bauchschmerzen: gelegentlich
Geblähter Bauch, Blähungen: sehr selten
Stomatitis, Verstopfung: nicht bekannt

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Arzneimittelfieber: häufig
Brustschmerzen, Fieber, allgemeines Unwohlsein: nicht bekannt

Leber- und Gallenerkrankungen

Erhöhungen von AST (GOT), ALT (GPT), alkalische Phosphatase: sehr häufig
Erhöhung des Bilirubinwerts: häufig

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, z.B. Gesichtssödem, geschwellene Zunge, Glottisödem, Dyspnoe, die manchmal zu einem lebensbedrohlichen Schock fortschreiten, Urtikaria, Quincke-Ödem: häufig

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Anorexie: sehr häufig
Hyperglykämie: sehr selten
Hypoglykämie: nicht bekannt
Da schwerwiegende Hypoglykämien auftreten können (vor allem bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit Nierenfunktionsstörungen), sollte der Patient sorgfältig überwacht werden. Werden Anomalien beobachtet, ist die Verabreichung abbrechen und es sind geeignete Maßnahmen zu treffen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehnenerkrankungen wie z. B. Achillessehnenentzündung, Sehnenabriss: selten
Muskel- und Gelenkschmerzen: sehr selten
Rhabdomyolyse: nicht bekannt
Da eine Rhabdomyolyse begleitet von abrupter Verschlechterung der Nierenfunktion, gekennzeichnet durch Myalgie, Schwäche, Erhöhung der CK (CPK) und Erhöhung der Myoglobinwerte im Plasma und Urin, auftreten kann, ist bei solchen Symptomen die Verabreichung abbrechen und es sind geeignete Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

Erkrankungen des Nervensystems

Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Zittern, beeinträchtigte (Muskel-) Koordination, Veränderung des Geschmacks: häufig
Verringerter Geschmackssinn, beeinträchtigter Geruchssinn: gelegentlich
Unruhe, Photophobie: selten
Schläfrigkeit, Konvulsionen, Taubheitsgefühl (Hypoästhesie), periphere Dysästhesie, Verwirrtheit und unsicherer Gang: sehr selten
Verschlimmerung einer Myasthenia gravis: nicht bekannt
Aufmerksamkeitsstörungen, Benommenheit, dumpfer Kopfschmerz, Tinnitus: nicht bekannt

Psychiatrische Erkrankungen

Halluzinationen, Depression, psychotische Reaktionen, Alpträume: sehr selten

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Erhöhung des Kreatininwerts: häufig
Tubuläre Nierenschädigung: selten
Akutes Nierenversagen, Blut-Harnstoff-Stickstoff-Erhöhung: nicht bekannt

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- und Mediastinums

Interstitielle Pneumonie: unbekannt
Da interstitielle Pneumonie in Verbindung mit Fieber, Husten, Dyspnoe, anomale Befunde beim Thorax-Röntgen, Eosinophilie etc., auftreten kann, ist bei solchen Symptomen die Verabreichung abbrechen und es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, einschließlich der Behandlung mit Kortikoidpräparaten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Hautausschlag, Exanthem, Erythem: sehr häufig
Jucken, Photosensibilisierung: häufig
Schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom): selten

Gefäßerkrankungen

Blutdruckabfall/Hypotonie, Petechien, Blasenbildungen mit Einblutungen (hämorrhagische Bullae) und kleine Knötchen (Papeln) mit Krustenbildung als Ausdruck einer Gefäßbeteiligung (Vaskulitis): sehr selten

Klasseneffekte

Fälle schwerer Kolitis in Verbindung mit blutigen Stühlen, wie z. B. pseudomembranöse Kolitis, wurden bei anderen neuen Chinolon-Antibiotika gemeldet. Wenn Bauchschmerzen und häufige Durchfälle im Zusammenhang mit solchen Symptomen beobachtet werden, ist die Verabreichung abbrechen und es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4). Fälle von Arrhythmien wurden bei Fluorchinolonen gemeldet.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bislang sind keine Fälle von Überdosierungen mit ENOXOR® 200 mg bekannt geworden. Bei Überdosierung chemisch verwandter Substanzen kam es zu toxischen Psychosen, Krämpfen und metabolischer Azidose.

Ein Antidot bei Intoxikationen ist nicht bekannt. Die Therapie bleibt deshalb auf symptomatische Maßnahmen beschränkt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Enoxacin ist ein bakterizid wirkendes Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone.

ATC-Code: J01MA04

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Enoxacin beruht auf einer Störung der DNS-Synthese durch Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II (Gyrase) und Topoisomerase IV. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus Serumspitzenkonzentration (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 Enoxacin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Veränderung der Zielstrukturen: Der häufigste Resistenzmechanismus gegenüber

Enoxacin 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 Enoxacin mit anderen Fluorchinolonen.

Grenzwerte

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

CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,5 mg/l	≥ 2 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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 Enoxacin 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 Enoxacin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (zu Streptokokken-erregern siehe Abschnitt 4.1) (Stand: Dezember 2014):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>

<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^{o,s}
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^{o,s}
<i>Mycoplasma hominis</i> ^{o,s}
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^{o,s}
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ^{o,s}
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^s
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i> ^s
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i> ^s
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^s
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^s
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>

Die angegebenen Kategorisierungen basieren auf Daten zu Ciprofloxacin.

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

^s Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

^s Bei Isolaten von Patientinnen mit unkomplizierter Cystitis beträgt die Resistenzrate < 10 %, sonst ≥ 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Enoxacin gut aufgenommen. Seine absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 81 %, und die gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmit-

teln beeinträchtigt die Bioverfügbarkeit nicht.

Der Spitzenplasmaspiegel (C_{max}) wird 1 bis 2 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Die Plasmakonzentrationen verhalten sich proportional zu den Dosen zwischen 200 und 800 mg.

Nach wiederholter zweimal täglicher Gabe wird der Steady State innerhalb von 2 bis 3 Tagen erreicht. Unter diesen Bedingungen, nach zweimal täglicher Verabreichung einer Tagesdosis von 800 mg beträgt C_{max} etwa 4,5 µg/ml und der Talspiegel liegt bei ca. 1,1 µg/ml.

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine ist mäßig (30 bis 40 %).

Das Verteilungsvolumen von Enoxacin liegt bei etwa 2–3 l/kg.

Enoxacin geht in Sputum, Bronchialschleim, Gallensäften, Blasenflüssigkeit, Niere, Prostata, Beckengewebe und Muskeln über. Die Konzentrationen in diesen Geweben sind größer als die Konzentrationen im Plasma und die mittleren Hemmkonzentrationen bei empfänglichen Organismen.

Metabolismus

Die Verstoffwechselung von Enoxacin ist begrenzt (20 % der Dosis). Sein Hauptmetabolit Oxo-Enoxacin zeigte im Vergleich zum Mutterwirkstoff eine zehnfach niedrigere antibakterielle Wirkung.

Elimination

Die Ausscheidung über die Nieren stellt den Haupteliminationsweg dar, wobei ca. 40 bis 50 % der Dosis innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung als unverändertes Arzneimittel ausgeschieden werden. Der verbleibende Teil wird als Metaboliten ausgeschieden, wobei Oxo-Enoxacin etwa 10 bis 15 % der Dosis ausmacht. Im Steady State ist die mittlere Konzentration von Enoxacin im Urin für mindestens 8 Stunden nach der Verabreichung 10- bis 100-mal höher als die MIC der meisten Pathogene des Harntrakts.

Die gesamte Plasma-Clearance beträgt 300 ml/min nach einer Einzeldosis von 200 mg und 200 ml/min nach einer Einzeldosis von 400 mg. Im Steady State ist die Plasma-Clearance im Vergleich zur Einzeldosis um 30 % reduziert.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt etwa 4–5 Stunden nach einer Einzeldosis und 6–7 Stunden nach wiederholter Gabe.

Risikopatienten

- Patienten mit Nierenschäden: Die Plasma-Clearance und die renale Clearance von Enoxacin ändern sich proportional zu einer Änderung der Nierenfunktion (CL_{Cr}). Bei Patienten mit stark beeinträchtigter Nierenfunktion ist die Plasmahalbwertszeit erhöht (7 bis 10 Stunden). Die Enoxacin-Konzentrationen im Urin nehmen mit der Änderung der Nierenfunktion ab: Bei CL_{Cr} < 30 ml/min erlauben die Enoxacin-Konzentrationen im Urin keine therapeutische Wirkung bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen.

Durch Hämodialyse wird keine bedeutende Menge von Enoxacin entfernt (ca. 3 % der Dosis).

- Ältere Patienten: Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen jüngeren und älteren Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung haben ergeben, dass eine orale Dosis von Enoxacin in Höhe des 18- bzw. 4-Fachen der üblichen therapeutischen Dosis beim Menschen von Ratten bzw. Hunden gut vertragen wurde. Die bei den Versuchstieren vorwiegend festgestellten Nebenwirkungen waren Magen-Darm-Störungen, Arthropathie, Hodenatrophie und (im geringeren Maße) Nierenfunktionsstörungen.

In Toxizitätsstudien mit wiederholten Gaben verursachte Enoxacin in einer Dosis von 1000 mg/kg/Tag reversibel eine reduzierte Fertilität bei männlichen Ratten, die mit histologischen Veränderungen der Fortpflanzungsorgane verbunden waren.

Enoxacin war in Dosen von bis zu 1000, 40 bzw. 650 mg/kg/Tag bei Ratten, Hunden bzw. Affen nicht teratogen. In Studien zur peri- und postnatalen Entwicklung wurden bei den Nachkommen keine schädlichen Wirkungen gemeldet.

Enoxacin war im Mikrokerntest in Mäusen nur in sehr hohen Dosen, die ein Vielfaches über der maximalen therapeutischen Dosis lagen, schwach positiv. Langzeitstudien zum kanzerogenen Potential liegen nicht vor.

Nach Verabreichung einer Dosis von 50 mg/kg/Tag über 7 Tage an junge Hunde wurden, wie auch bei anderen Chinolonen, Läsionen im Gelenkknorpel festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Hypromellose, Macrogol 400 und 4000, Polysorbat 80, Indigocarmin, Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das Präparat soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 10 **[N1]** oder 20 **[N2]** Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PIERRE FABRE PHARMA GMBH
Jechtinger Str. 13
D-79111 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

17095.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG

14.06.1991/06.06.2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt