

## **Kategorisierung von Studien**

Zusatzinformationen



# Inhalt

<b>Fallbeispiel 1</b>	Diclofenac	7
	Norfloxacin	15
	Fosfomycin	19
	ICD 10 coding for urinary tract infection	25
	Treatment guidelines from UpToDate	27



## **Fallbeispiel 2**

Diclofenac

Norfloxacin

Fosfomycin

ICD 10 coding for urinary tract infection

Treatment guidelines from UpToDate



# Olfen®-75 duo release

**MEPHA PHARMA****Zusammensetzung**

*Wirkstoff:* Diclofenacum natricum (Phenyllessigsäurederivat).

*Hilfsstoffe:* Color: E 132, Excipients pro caps.

**Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

1 Olfen-75 duo release Kapsel enthält: 25 mg Diclofenacum-Natricum in magensaftresistenter und 50 mg Diclofenacum-Natricum in retardierter Form.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Akute Arthritis (einschliesslich Gichtanfälle).

Chronische Arthritis, insbesondere rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis).  
Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und andere entzündlich-rheumatische Wirbelsäulenleiden.

Reizzustände bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen).

Weichteilrheumatismus.

Schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen (Ausnahme siehe «Kontraindikationen»).

**Dosierung/Anwendung****Dosierungsempfehlung für Erwachsene**

Bei leichteren Erkrankungen ist eine Kapsel Olfen-75 duo release pro Tag ausreichend. Bei Patienten mit schwereren Erkrankungen sollten zunächst 2 Kapseln Olfen-75 duo release in einer einzigen Gabe eingenommen werden. Sobald sich eine Besserung einstellt, kann die tägliche Einnahme auf eine Kapsel Olfen-75 duo release reduziert werden.

Die Kapseln Olfen-75 duo release sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen und dürfen weder geteilt noch zerkaut werden. Um ein schnelles Einsetzen der Wirkung zu gewährleisten, wird die Einnahme von Olfen-75 duo release vor der Mahlzeit empfohlen. Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden sollten Olfen-75 duo release zu den Mahlzeiten einnehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Bei rheumatischen Leiden kann die Einnahme von Olfen-75 duo release über einen längeren Zeitraum erforderlich sein. Bei einer Langzeitbehandlung genügt i.d.R. eine Kapsel Olfen-75 duo release pro Tag.

*Kinder:* Olfen-75 duo release ist nicht für Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren geeignet.

**Kontraindikationen**

In folgenden Fällen darf Olfen-75 duo release nicht angewendet werden:

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Anamnese von Bronchospasmus, Urtikaria oder allergieähnlichen Symptomen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika.

Drittes Trimenon der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe «Schwangerschaft/Stillzeit»).

Aktive Magen- und/oder Duodenalulzera oder gastrointestinale Blutungen.

Entzündliche Darmerkrankungen (wie M. Crohn, Colitis ulcerosa).

Schwere Leberfunktionsstörungen (Leberzirrhose und Aszites).

Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min).

Schwere Herzinsuffizienz (NYHA III–IV).

Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypass-Operation (resp. Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine).

Ungeklärte Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen.

Kinder und Jugendliche unter 14 Jahre.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

#### *Allgemeiner Warnhinweis für die Anwendung von systemischen nicht-steroidalen Antirheumatika*

Gastrointestinale Ulzerationen, Blutungen oder Perforationen können während der Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), COX-2 selektiv oder nicht, jederzeit auch ohne Warnsymptome oder anamnestische Hinweise auftreten. Um dieses Risiko zu verringern, sollte die kleinste wirksame Dosis während der kürzest möglichen Therapiedauer verabreicht werden.

Für gewisse selektive COX-2-Hemmer wurde in Placebo-kontrollierten Studien ein erhöhtes Risiko für thrombotische kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen gezeigt. Es ist noch nicht bekannt, ob dieses Risiko direkt mit der COX-1/COX-2-Selektivität der einzelnen NSAR korreliert. Da für Diclofenac-Natrium zur Zeit keine vergleichbaren klinischen Studiendaten unter maximaler Dosierung und Langzeittherapie vorliegen, kann ein ähnlich erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bis zum Vorliegen von entsprechenden Daten sollte Diclofenac-Natrium bei klinisch gesicherter koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankungen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder bei Patienten mit erheblichen Risikofaktoren (z.B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Auch wegen diesem Risiko sollte die kleinste wirksame Dosis während der kürzest möglichen Therapiedauer verabreicht werden.

Die renalen Effekte der NSAR umfassen Flüssigkeitsretention mit Ödemen und/oder arterieller Hypertonie. Bei Patienten mit beeinträchtigter Herzfunktion und anderen Zuständen, die zur Flüssigkeitsretention prädisponieren, sollte Diclofenac-Natrium deshalb nur mit Vorsicht angewendet werden. Vorsicht ist ebenfalls geboten bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika oder ACE-Hemmer einnehmen sowie bei erhöhtem Risiko einer Hypovolämie.

#### *Zusätzlich für Olfen-75 duo release*

In folgenden Fällen ist Olfen-75 duo release nur unter strenger ärztlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses anzuwenden:

während der ersten 6 Schwangerschaftsmonate (siehe «Schwangerschaft/Stillzeit»),  
bei induzierbaren Porphyrinen,  
bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease).

In folgenden Fällen ist eine besondere ärztliche Überwachung erforderlich:

Magen- oder Darmbeschwerden,  
vorgeschiedigte Niere,  
Leberfunktionsstörungen,  
Bluthochdruck und/oder Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz),  
Patienten während der peri- oder postoperativen Phase grosser chirurgischer Eingriffe,  
Patienten mit einem extrazellulären Flüssigkeitsdefizit,  
ältere Patienten,  
Diuretika einnehmende Patienten.

Bei Patienten mit Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellung (sog. Nasenpolypen) oder chronischen, die Atemwege verengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders gekoppelt mit heuschnupfenartigen Erscheinungen) sowie bei Patienten, die gegen andere Analgetika und Antirheumatika überempfindlich reagieren, kann die Anwendung von



Olfen-75 duo release folgende Reaktionen hervorrufen: Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Intoleranz, Analgetika-Asthma), örtliche Haut- und Schleimhautschwellungen (sog. Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria).

Wie auch bei anderen nicht steroidalen Antiphlogistika können die Werte eines oder mehrerer Leberenzyme während der Behandlung mit Olfen-75 duo release ansteigen. Dies wurde in klinischen Untersuchungen bei der Gabe von Diclofenac beobachtet und kann bei etwa 15% der Patienten eintreten, ist aber selten von klinischen Symptomen begleitet. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist unbekannt. In der Mehrheit dieser Fälle handelt es sich um Erhöhungen im Grenzbereich. Gelegentlich (bei 2,5%) wurden mässige Erhöhungen beobachtet ( $\geq 3$  bis  $< 8 \times$  obere Normgrenze), während Vorfälle deutlicher Erhöhungen ( $\geq 8 \times$  obere Normgrenze) auf ungefähr 1% der Fälle begrenzt blieben. In den o.a. klinischen Untersuchungen kam es in 0,5% der Fälle neben Leberenzym erhöhungen zu klinisch manifesten Leberschäden. Die Enzymerhöhungen waren im Allgemeinen nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.

Wie bei anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika sollten auch bei Olfen-75 duo release die Leberwerte während einer Langzeitbehandlung regelmässig kontrolliert werden.

Bei anhaltenden oder sich verschlimmernden Leberfunktionsstörungen und bei auftretenden klinischen Zeichen und Symptomen einer Lebererkrankung (z.B. Hepatitis) sowie anderen Manifestationen (z.B. Eosinophilie, Hautausschlag, usw.) sollte Olfen-75 duo release abgesetzt werden. Zusätzlich zu Leberenzym erhöhungen ist über seltene Fälle von schweren Leberreaktionen, inkl. Ikterus und in Einzelfällen tödlich verlaufende fulminante Hepatitis berichtet worden.

Diclofenac-Natrium kann übergangsweise die Plättchenaggregation hemmen. Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen ist eine besondere Überwachung erforderlich. Bei längerer Anwendung von Olfen-75 duo release sind wie bei allen nicht steroidalen Antiphlogistika regelmässige Kontrollen wie Blutbilduntersuchungen und Nierenfunktionstests empfohlen.

Bei verlängerter, hochdosierter und unangemessener Anwendung von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten. Diese dürfen nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmässige Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei der Kombination mehrerer schmerzstillender Wirksubstanzen, zu einer dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Da die Anwendung von Olfen-75 duo release eventuell Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel hervorruft, kann die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeugs und/oder Bedienen von Maschinen im Einzelfall eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Masse im Zusammenwirken mit Alkohol.

### **Interaktionen**

Die gleichzeitige Anwendung von Olfen-75 duo release und von *Digoxin*, *Phenytoin* oder *Lithium* kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

Olfen-75 duo release kann die Wirkung von *Diuretika* und *Antihypertonika* schwächen.

Olfen-75 duo release kann die Wirkung von *ACE-Hemmern* mindern. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann ausserdem das Risiko für das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Olfen-75 duo release und *kaliumparenden Diuretika* kann zu einer Hyperkaliämie führen und erfordert daher eine besondere Kontrolle der Kaliumwerte. Die gleichzeitige Anwendung von Olfen-75 duo release und *Glukokortikoiden oder sonstigen nichtsteroidalen Antiphlogistika* erhöht das Risiko von Beschwerden im Magen-Darm-Trakt.

Die Anwendung von Olfen-75 duo release innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Gabe von *Methotrexat* kann zu einer erhöhten Methotrexatkonzentration führen und somit dessen Toxizität verstärken.

Arzneimittel mit *Probenecid* oder *Sulfinpyrazon* können die Elimination von Olfen-75 duo release verzögern.

Obwohl klinische Untersuchungen keine Anhaltspunkte dafür geben, dass Diclofenac-Natrium die Wirkung *blutgerinnungshemmender* Arzneimittel beeinflusst, wird bei gleichzeitiger Anwendung empfohlen, Patienten mit Blutgerinnungsstörungen besonders zu überwachen (Kontrolle des Gerinnungsstatus).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (wie z.B. Diclofenac-Natrium) können die Nierentoxizität von *Ciclosporin* erhöhen.

Vereinzelt wurde über eine Beeinflussung des *Blutzuckerspiegels* nach Anwendung von Diclofenac-Natrium berichtet, die eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation erforderte. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

*Chinolon-Antibiotika*: Vereinzelt wurde über zerebrale Krämpfe berichtet, die möglicherweise auf die gleichzeitige Anwendung von Chinolonen und nichtsteroidalen Antiphlogistika zurückzuführen sind.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschliesslich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Diclofenac-Natrium nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Diclofenac-Natrium von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters ist Diclofenac-Natrium kontraindiziert. Alle Prostaglandinsynthesehemmer können:

den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten.

Mutter und Kind folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

### **Fertilität**

Die Anwendung von Diclofenac-Natrium kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Diclofenac-Natrium in Betracht gezogen werden.

### **Stillzeit**

NSAR treten in die Muttermilch über. Vorsichtshalber soll Diclofenac-Natrium deshalb von

stillenden Frauen nicht eingenommen werden. Ist die Behandlung unerlässlich, ist der Säugling auf Flaschennahrung umzustellen.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Bei Auftreten von Schwindel, Sehstörungen und sonstigen Störungen des zentralen Nervensystems muss auf das Fahren von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen verzichtet werden.

### **Unerwünschte Wirkungen**

#### *Häufigkeiten*

Sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100 <1/10), gelegentlich (>1/1000 <1/100), selten (>1/10'000 <1/1000), sehr selten (<1/10'000).

#### *Blut*

*Sehr selten:* Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie, aplastische Anämie.

#### *Immunsystem*

*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Asthma, anaphylaktische/anaphylaktoide systemische Reaktionen einschliesslich Hypotonie.

*Sehr selten:* Vaskulitis, Pneumonitis.

#### *Nervensystem*

*Gelegentlich:* Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel.

*Selten:* Müdigkeit.

*Sehr selten:* Störungen des Empfindungsvermögens einschliesslich Parästhesie, Gedächtnisstörungen, Desorientiertheit, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Konvulsionen, Depressionen, Angstgefühle, Alpträume, Zittern, psychotische Reaktionen, aseptische Meningitis.

#### *Augen*

*Sehr selten:* Sehstörungen (verminderte Sehschärfe, Diplopie).

#### *Ohr*

*Sehr selten:* Schwerhörigkeit, Tinnitus.

#### *Herz*

*Sehr selten:* Palpitationen, Brustschmerzen, Hypertonie, Herzinsuffizienz.

#### *Gastrointestinale Störungen*

*Gelegentlich:* Schmerzen im Oberbauch, andere Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe, Dyspepsie, Blähungen, Anorexie.

*Selten:* Gastrointestinale Blutungen (Hämatemesis, Melaena, blutiger Durchfall). Magen- oder Darmulzeration mit oder ohne Blutung oder Perforation.

*Sehr selten:* Aphthöse Stomatitis, Glossitis, Störung der Geschmacksempfindung, Läsionen der Speiseröhre, diaphragmaartige intestinale Strikturen. Beschwerden im Unterbauch, z.B. unspezifische blutende Dickdarmentzündung, Exazerbation einer Colitis ulcerosa oder Enteritis regionalis: Obstipation, Pankreatitis.

Olfen-75 duo release kann im unteren Darmbereich (Dünn- und Dickdarm) chronisch entzündliche Zustände mit Pseudomembranen und Strikturen erzeugen.

#### *Leber*

*Häufig:* Erhöhung der Serum-Aminotransferasen (SGOT, SGPT), gelegentlich in mässigem Ausmass ( $\geq 3 \times$  obere Normgrenze) bzw. deutlich ( $\geq 8 \times$  obere Normgrenze).

*Selten:* Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht, in Einzelfällen fulminant.

#### *Haut*

*Gelegentlich:* Hautausschläge.

*Selten:* Urtikaria.

*Sehr selten:* Bullöser Ausschlag, Ekzeme, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom (Epidermolysis acuta toxica), Erythrodermie (Dermatitis exfoliativa), Haarausfall, Lichtempfindlichkeit, Purpura, einschliesslich allergischer

Purpura.

*Nieren*

*Selten:* Ödem.

*Sehr selten:* Akute Niereninsuffizienz. Hämaturie. Proteinurie. Interstitielle Nephritis, Nephrotisches Syndrom, Papillennekrose.

### **Überdosierung**

Die Behandlung akuter Vergiftungen mit nichtsteroidalen Antirheumatika ist im wesentlichen unterstützend oder symptomatisch. Ein typisches klinisches Erscheinungsbild nach einer Überdosierung von Diclofenac ist nicht bekannt.

Die therapeutischen Massnahmen bei Überdosierung sind wie folgt: Nach dem Verschlucken sollte so bald als möglich die Absorption durch eine Magenspülung und Behandlung mit Aktivkohle verhindert werden.

Die Behandlung von Komplikationen wie Hypotonie, Niereninsuffizienz, Krämpfe, gastrointestinale Reizungen und Atemdepressionen ist unterstützend und symptomatisch. Spezifische Therapie wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind vermutlich für die Elimination von nichtsteroidalen Antirheumatika wegen ihrer hohen Proteinbindung und ihrem extensiven Stoffwechsel wenig hilfreich.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: M01AB05

#### *Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik*

Diclofenac-Natrium ist eine nichtsteroidale Wirksubstanz mit ausgeprägten antirheumatischen, entzündungshemmenden und schmerzlindernden Eigenschaften. Die experimentell nachgewiesene Hemmung der Prostaglandinbiosynthese wird als für den Wirkungsmechanismus bedeutend angesehen. Prostaglandine sind wesentlich an der Auslösung von Entzündung, Schmerz und Fieber beteiligt. So werden mit Diclofenac-Natrium Schmerzen gelindert, Schwellungen abgeheilt und Entzündungsfieber gesenkt. Auch hemmt Diclofenac-Natrium die ADP-induzierte Blutplättchenaggregation.

#### **Pharmakokinetik**

##### *Absorption*

Olfen-75 duo release setzt sich aus Mikrogranulaten mit rasch einsetzender und länger anhaltender Wirkstoff-Freisetzung zusammen. Das Medikament wird schnell absorbiert, gleichzeitig ermöglicht jedoch die verzögerte Freisetzung eine verlängerte Halbwertszeit. Nach Einnahme einer Retard-Kapsel Olfen-75 duo release auf nüchternen Magen kann der Plasmaspiegel bereits nach 0,05 Stunden gemessen werden. Die Maximalkonzentration von 670 ng/ml im Plasmaspiegel ist nach 0,89 Stunden erreicht. Das oral zugeführte Diclofenac unterliegt einem deutlichen First-Pass-Effekt: nur 35 bis 70% des resorbierten Wirkstoffs erreichen unverändert die posthepatische Zirkulation.

##### *Distribution*

Diclofenac ist zu 99,7% an Serumproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin (99 bis 99,4%). Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 0,1 bis 0,55 l/kg, das Verteilungsvolumen für das zentrale Kompartiment etwa 0,04 l/kg. Diclofenac-Natrium tritt in die Synovialflüssigkeit ein, die das tiefe Kompartiment darstellt. Dort werden Höchstkonzentrationen 2 bis 4 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmawerte gemessen.

##### *Metabolismus*

In der Leber wird Diclofenac-Natrium rasch und fast vollständig metabolisiert. Die Biotransformation von Diclofenac-Natrium erfolgt teilweise durch Glukuronidierung des unveränderten Moleküls, hauptsächlich aber durch ein- und mehrfache Hydroxylierung, die zur Bildung mehrerer phenolischer Metaboliten führt, die dann weitgehend an Glukuronsäure und Taurin konjugiert werden.

##### *Elimination*

Die Elimination von Diclofenac aus dem Plasma erfolgt mit einer systemischen Clearance

von 263 bis 350 ml/min. Die terminale Halbwertszeit beträgt 1 bis 2 Stunden. Diclofenac wird schneller aus dem Plasma als aus der Synovialflüssigkeit eliminiert. Etwa 30% der Wirksubstanz werden als Metaboliten über die Galle und den Stuhl ausgeschieden, wohingegen etwa 70% nach der Metabolisierung in der Leber renal als pharmakologisch inaktive Metaboliten ausgeschieden werden. Weniger als 1% der Wirksubstanz wird in unveränderter Form eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1 bis 2 Stunden, nahezu unabhängig von der Nieren- und Leberfunktion.

#### ***Kinetik spezieller Patientengruppen***

Relevante Unterschiede von Absorption, Metabolismus und Elimination, bedingt durch das Alter der Patienten, wurden nicht beobachtet.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion wurden im Vergleich zu gesunden Patienten keine Unterschiede in der Plasmakonzentration festgestellt. Untersuchungen nach einmaliger i.v.-Gabe von Diclofenac sprechen dafür, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht mit einer Kumulation der unveränderten Wirksubstanz zu rechnen ist. Bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min ist der theoretische Steady-state-Plasmaspiegel der Metaboliten ungefähr viermal höher als bei gesunden Menschen. Die Metaboliten werden schliesslich über die Galle ausgeschieden. Bei eingeschränkter Leberfunktion verlaufen die Kinetik und der Metabolismus von Diclofenac wie bei Patienten mit gesunder Leber.

#### ***Präklinische Daten***

Diclofenac hat keinen Einfluss auf die Fertilität der Elterntiere (Ratten) oder die prä-, peri- und postnatale Entwicklung der Jungtiere. An Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. In verschiedenen Untersuchungen wurden weder *in vitro* noch *in vivo* mutagene Wirkungen gefunden und die Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben kein karzinogenes Potential.

Der enthaltene Hilfsstoff Dibutylphthalat hat in tierexperimentellen Studien die Entwicklung der Reproduktion (unter anderem Effekte auf die Ausbildung des Hodens, Verminderung des Anogenitalabstandes als Anzeichen für eine Verweiblichung männlicher Nachkommen) und das Gewicht der Nachkommen beeinflusst. Die niedrigste Dosis, welche in relevanten Multigenerationsstudien in Ratten keine Effekte gezeigt hat, lag bei 50 mg/kg/Tag. Epidemiologische Untersuchungen lassen diese Befunde zur Zeit weder eindeutig bestätigen noch ausschliessen.

#### ***Sonstige Hinweise***

##### ***Haltbarkeit***

Die Arzneimittel sind bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendbar.

##### ***Besondere Lagerungshinweise***

Olfen-75 duo release Kapseln sind in der Originalpackung, trocken vor Licht geschützt und nicht über 25 °C zu lagern.

#### ***Zulassungsnummer***

55164 (Swissmedic).

#### ***Packungen***

Olfen-75 duo release Kaps 10. (B)

Olfen-75 duo release Kaps 30. (B)

Olfen-75 duo release Kaps 100. (B)

#### ***ZulassungsinhaberIn***

Mepha Pharma AG, Aesch/BL.

#### ***Stand der Information***

Oktober 2011.



## Norfloxacin-Teva®

---

**TEVA PHARMA**

---

**AMZV 9.11.2001**

### **Was ist Norfloxacin-Teva und wann wird es angewendet?**

Norfloxacin-Teva ist ein Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen (Antibiotikum) und darf nur auf Verschreibung des Arztes/der Ärztin angewendet werden.

Norfloxacin-Teva besitzt eine hohe antibakterielle Wirkung gegen eine Vielzahl von Bakterienarten. Norfloxacin-Teva eignet sich zur Behandlung von Infektionen der Harnwege, der Blase und der Nieren, von Magen-Darm-Infektionen, z.B. durch Bakterien verursachte Durchfälle und von Gonorrhoe (Tripper).

### **Was sollte dazu beachtet werden?**

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen von Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin zur Behandlung Ihrer gegenwärtigen Erkrankung verschrieben.

Das Antibiotikum in Norfloxacin-Teva wirkt nicht gegen alle Mikroorganismen, welche Infektionskrankheiten verursachen. Die Anwendung eines falsch gewählten oder nicht richtig dosierten Antibiotikums kann zu Komplikationen führen. Verwenden Sie es nicht von sich aus für die Behandlung anderer Erkrankungen oder anderer Personen. Auch bei einer späteren neuen Infektion dürfen Sie Norfloxacin-Teva nicht ohne erneute ärztliche Konsultation anwenden.

### **Wann darf Norfloxacin-Teva nicht angewendet werden?**

Bei bekannter oder vermuteter Überempfindlichkeit (Allergie) auf einen Inhaltsstoff von Norfloxacin-Teva oder von einem ähnlichen Antibiotikum darf Norfloxacin-Teva nicht angewendet werden. Eine Überempfindlichkeit äussert sich z.B. durch Asthma, Atemnot, Kreislaufbeschwerden, Schwellungen der Haut (z.B. Nesselfieber) und Schleimhäute oder Hautausschläge.

Norfloxacin-Teva sollte Patientinnen und Patienten in der Wachstumsphase (Kindern), während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht verabreicht werden.

Wenn Sie kein Wasser mehr lösen können, sollten Sie Norfloxacin-Teva nicht verwenden.

### **Wann ist bei der Anwendung von Norfloxacin-Teva Vorsicht geboten?**

Bei Anfallsleiden (Epilepsie) oder anderen Störungen des Zentralnervensystems sollte Norfloxacin-Teva wie andere Arzneimittel dieser Klasse mit Vorsicht angewendet werden. Bei Myasthenia gravis ist ebenfalls Vorsicht geboten.

Während der Behandlung mit Norfloxacin-Teva sollten Sie intensives Sonnenbaden sowie künstliche Ultraviolettbestrahlung möglichst vermeiden, da dies zu Hautreaktionen führen kann.

Wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist, muss die Dosierung unter Umständen angepasst werden. Ihr Arzt/Ihre Ärztin wird darüber entscheiden.

Falls Sie gleichzeitig eisen- oder zinkhaltige Präparate, Multivitamin-tabletten, Arzneimittel zur Regulierung einer Magenübersäuerung, die Aluminium- und/oder Magnesiumhydroxid enthalten, Präparate mit Sucralfat (Wirkstoff gegen Magengeschwüre) oder Didanosin (Videx®) einnehmen müssen, sollten diese 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Norfloxacin-Teva zu sich nehmen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Theophyllin-Präparaten (Asthmamittel, Stoffname auch Aminophyllin) informieren Sie bitte Ihren Arzt / Ihre Ärztin. Die Theophyllin-Nebenwirkungen können unter Umständen verstärkt werden.

Wenn Sie gleichzeitig Mittel zur Blutverdünnung (z.B. Warfarin) oder Arzneimittel, die Koffein enthalten, Kortikoide, Chloramphenicol, Tetracyclin, Probenecid, Nitrofurantoin, Cyclosporin, Didanosin (Videx®) oder Fenbufen einnehmen, muss dies Ihr Arzt/Ihre Ärztin wissen.

Norfloxacin-Teva kann das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit Maschinen zu bedienen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Masse bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und im Zusammenwirken mit Alkohol.

Wenn Sie während der Einnahme von Norfloxacin-Teva Schmerzen/Beschwerden im Bereich der Sehnen verspüren, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin und setzen Sie das Arzneimittel ab.

Vorsicht ist ebenfalls geboten, wenn Sie an einer Störung des Enzyms Glucose-6-phosphatase leiden.

Informieren Sie Ihren Arzt/Ihre Ärztin oder Ihren Apotheker/Ihre Apothekerin, wenn Sie an anderen Krankheiten leiden, Allergien haben oder andere Medikamente (auch selbstgekaufte) einnehmen oder äusserlich anwenden (Externa).

***Darf Norfloxacin-Teva während einer Schwangerschaft oder in der Stillzeit eingenommen werden?***

Norfloxacin-Teva darf während der Schwangerschaft sowie in der Stillzeit nicht eingenommen werden.

***Wie verwenden Sie Norfloxacin-Teva?***

Norfloxacin-Teva soll nur unter ärztlicher Kontrolle und gemäss der Verordnung des Arztes/der Ärztin angewendet werden.

Norfloxacin-Teva sollte mit einem Glas Wasser mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen oder der Einnahme von Milch eingenommen werden. Falls Sie gleichzeitig Multivitaminpräparate, eisen- oder zinkhaltige Präparate, Arzneimittel zur Regulierung einer Magenübersäuerung, die Aluminium und/oder Magnesiumhydroxid oder Sucralfat enthalten oder Didanosin (Videx®) einnehmen müssen, sollten Sie diese mindestens 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Norfloxacin-Teva zu sich nehmen.

Die Dosierung und Behandlungsdauer wird vom Arzt/der Ärztin je nach Schwere der Erkrankung individuell festgelegt; bitte beachten Sie sorgfältig diese Anweisungen.

Wenn vom Arzt/der Ärztin nicht anders verordnet, beträgt die übliche Dosierung für Erwachsene 2x täglich 1 Filmtablette zu 400 mg.

Bei akuter Gonorrhoe (Tripper) werden in der Regel 2 Filmtabletten (800 mg) als Einmaldosis verabreicht.

Eine begonnene Antibiotikatherapie sollte so lange wie vom Arzt/der Ärztin verordnet durchgeführt werden. Brechen Sie die Therapie nicht vorzeitig ab, selbst wenn Sie sich besser fühlen, denn oft klingen die Krankheitszeichen vor der vollständigen Heilung ab.

Ändern Sie nicht von sich aus die verschriebene Dosierung. Wenn Sie glauben, das Arzneimittel wirke zu schwach oder zu stark, so sprechen Sie mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin oder Ihrem Apotheker/Ihrer Apothekerin.

***Welche Nebenwirkungen kann Norfloxacin-Teva haben?***

Folgende Nebenwirkungen können bei der Einnahme von Norfloxacin-Teva auftreten:

*Gelegentlich* werden beobachtet:

Störung des zentralen Nervensystems wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Depression, Angstzustände/Nervosität, Krampfanfälle, Zittern, Hautausschlag, Sehnenbeschwerden, Sehnenrisse, Magen-Darm-Beschwerden wie Mundtrockenheit, Geschmackstörungen, bitterer Geschmack, Übelkeit, Erbrechen, Magenbrennen, Blähungen, Verdauungsbeschwerden, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen/-krämpfe, Durchfall, Verstopfung, Unterleibsschmerzen, Pilzinfektionen im Intimbereich.

*Selten*: Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen. Eine Überempfindlichkeit kann sich z.B. durch Atemnot, Kreislaufbeschwerden, Schwellungen der Haut (z.B. Nesselfieber) und Schleimhaut oder als Hautausschlag oder in Schmerzen in den Gelenken und Muskeln und Gelenkentzündungen äussern. Psychische Reaktionen einschliesslich Verwirrtheit, Halluzinationen, Erregbarkeit, Euphorie und Desorientiertheit, Empfindungsstörungen, Kribbeln, Muskelzuckungen, Krampfanfälle, Konvulsionen, Nervenentzündung, was manchmal zu Lähmungssymptomen führen kann, juckende Haut, Hautreaktion nach Sonnenexposition, schwere Hautreaktion, starker Durchfall, Entzündung der Leber oder Bauchspeicheldrüse, Gelbsucht, Nierenversagen, Wirkung auf das Blut einschliesslich Anämie, manchmal assoziiert mit Glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel



aufgrund von Verlust der roten Blutkörperchen, Wirkung auf die Sinnesorgane wie verschwommenes Sehen, Ohrenläuten, Verschlimmerung einer Myasthenia gravis.

Beim Auftreten von schweren Durchfällen während oder nach der Behandlung sollten Sie unverzüglich Ihren Arzt/Ihre Ärztin benachrichtigen.

Falls eines der aufgeführten oder irgend ein anderes Krankheitszeichen auftritt, von dem Sie einen Zusammenhang mit der Einnahme von Norfloxacin-Teva vermuten, sollten Sie unverzüglich Ihren Arzt/Ihre Ärztin informieren.

**Was ist ferner zu beachten?**

Bewahren Sie Norfloxacin-Teva in der Originalpackung bei Raumtemperatur (15-25 °C) und ausser Reichweite von Kindern auf. Es darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Nach Beendigung der Behandlung die Arzneimittelpackung - falls sie nicht leer ist - Ihrer Abgabestelle (Arzt oder Apotheker bzw. Ärztin oder Apothekerin) zur fachgerechten Entsorgung bringen.

Weitere Auskünfte erteilt Ihnen Ihr Arzt / Ihre Ärztin oder Ihr Apotheker/Ihre Apothekerin. Diese Personen verfügen über die ausführliche Fachinformation.

**Was ist in Norfloxacin-Teva enthalten?**

1 *Filmtablette* Norfloxacin-Teva enthält als Wirkstoff 400 mg Norfloxacin sowie Hilfsstoffe. 55602 (Swissmedic).

**Wo erhalten Sie Norfloxacin-Teva®? Welche Packungen sind erhältlich?**

Norfloxacin-Teva erhalten Sie in Apotheken gegen ärztliche Verschreibung, die nur zum einmaligen Bezug berechtigt.

Packungen mit 6, 14 und 42 *Filmtabletten* zu 400 mg.

**Zulassungsinhaberin**

Teva Pharma AG, 4147 Aesch.

Diese Packungsbeilage wurde im **November 2002** letztmals durch die Arzneimittelbehörde (Swissmedic) geprüft.

---

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2006 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [25.08.2006]



## Monuril 3 g

### Zusammensetzung

*Wirkstoff:* Fosfomycinum 3 g ut Fosfomycinum trometamolium (1:1) 5,631 g.

*Hilfsstoffe:* Saccharum (2.213 g entspr. 37 kJ oder 0.22 Brotwert), Saccharinum, Arom.: Vanillinum et alia, Excipients ad granulatum pro charta 8 g.

*Hinweis für Diabetiker:* Bei der Behandlung muss beachtet werden, dass jeder Beutel Monuril 2,213 g Saccharose entsprechend 37 kJ oder 0,22 Brotwert enthält.

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Beutel Granulat zu 3 g Fosfomycin.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Monuril ist bei folgenden durch Fosfomycin-empfindliche Erreger verursachten Infektionen indiziert:

akute, unkomplizierte Harnwegsinfektionen;

nichtsymptomatische Bakteriurie;

Infektionsprophylaxe bei chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen an den unteren Harnwegen (z.B. TUR).

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollen beachtet werden, insbesondere Anwendungsempfehlungen zur Verhinderung der Zunahme der Antibiotikaresistenz.

### Dosierung/Anwendung

#### *Übliche Dosierung*

*Erwachsene:* 1 Beutel Monuril 3 g als Einzeldosis.

Prophylaxe: Je 1 Beutel Monuril 3 g ca. 3 Stunden vor und 24 Stunden nach dem Eingriff.

#### *Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht*

Da bei Kindern noch keine genügende Erfahrung vorliegt und Monuril 3 g aufgrund seiner Dosisstärke für Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht nicht geeignet ist, soll Monuril bei diesen nicht angewendet werden.

#### *Korrekte Art der Anwendung*

Monuril soll mit leerem Magen eingenommen werden, d.h. 2–3 Stunden vor oder nach den Mahlzeiten, am besten abends nach Entleerung der Blase.

Monuril wird in einem Glas Wasser oder in einem anderen nichtalkoholischen Getränk aufgelöst und sofort getrunken.

### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Fosfomycin oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung;

Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance <10 ml/min;

Hämodialyse-Patienten.

### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Da bei Kindern noch keine genügende Erfahrung vorliegt und Monuril 3 g auf Grund seiner Dosisstärke für Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht nicht geeignet ist, soll Monuril bei diesen nicht angewendet werden.

Das Auftreten von schwerem und anhaltendem Durchfall während oder nach einer Antibiotika-Behandlung kann das Symptom einer Antibiotika-assoziierten Kolitis sein. Die schwerwiegendste Form ist eine pseudomembranöse Colitis, die sofort behandelt werden muss. In solchen Fällen ist eine geeignete Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind in dieser Situation kontraindiziert.

Monuril enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Monuril nicht einnehmen.

### **Interaktionen**

Die gleichzeitige Verabreichung von Metoclopramid, Antazida oder Kalziumsalzen bewirkt eine signifikante Reduktion der therapeutisch wirksamen Plasma- und Urinkonzentration von Fosfomycin. Aus diesem Grund ist eine zeitversetzte Einnahme (ca. 2–3 Std.) zu empfehlen. Bei anderen Arzneimitteln, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, können ähnliche Effekte auftreten.

Wird Fosfomycintrometamol mit dem Essen eingenommen, werden die Fosfomycinplasma- und -urinspiegel gesenkt.

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Daten bei einer begrenzten Anzahl von exponierten Schwangeren zeigten keine unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus oder Neugeborenen.

Erfahrungen aus epidemiologischen Studien sind nicht vorhanden.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkte oder indirekte Toxizität mit Auswirkung auf Schwangerschaft, Embryonalentwicklung, Entwicklung des Fötus und/oder die postnatale Entwicklung.

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

#### *Stillzeit*

Da Monuril in die Muttermilch übergeht, ist bei der Anwendung während der Stillzeit äusserste Zurückhaltung geboten.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Da Monuril Schwindel auslösen kann, könnte es zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit Maschinen zu bedienen kommen.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Nach Verabreichung einer Einmaldosis Fosfomycintrometamol treten als häufigste unerwünschte Wirkung gastrointestinale Beschwerden auf, hauptsächlich Diarrhöe.

Bei der Bewertung von unerwünschten Wirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (>1/10); häufig (>1/100 bis <1/10); gelegentlich (>1/1'000 bis <1/100); selten (>1/10'000 bis <1/1'000); sehr selten (<1/10'000); nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der

verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### *Infektionen*

*Häufig:* Vulvovaginitis.

#### *Immunsystem*

*Nicht bekannt:* anaphylaktischer Schock, allergische Reaktionen.

#### *Nervensystem*

*Häufig:* Kopfschmerzen, Schwindel.

*Gelegentlich:* Parästhesien.

#### *Herz*

*Selten:* Tachykardie.

#### *Gefässe*

*Nicht bekannt:* Hypotonie.

#### *Atmungsorgane*

*Nicht bekannt:* Asthma.

#### *Gastrointestinale Störungen*

*Häufig:* Diarrhö, Nausea, Dyspepsie.

*Gelegentlich:* Bauchschmerzen, Erbrechen.

*Nicht bekannt:* pseudomembranöse Colitis.

#### *Haut*

*Gelegentlich:* Rash, Urticaria, Pruritus.

*Nicht bekannt:* Angiödem.

#### *Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle*

*Gelegentlich:* Asthenie.

### **Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Die folgenden Symptome wurden bei Patienten nach der Einnahme einer Überdosis von Fosfomycin beobachtet: Vestibularisausfall, Hörverschlechterung, metallischer Geschmack und allgemeine Beeinträchtigung der Geschmacksempfindung. Gegebenenfalls soll symptomatisch und unterstützend therapiert werden. Der Patient soll grosse Mengen Wasser trinken, um die Ausscheidung über den Urin zu unterstützen.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: J01XX01

#### *Wirkungsmechanismus*

Monuril enthält den Wirkstoff Fosfomycin in Form des Trometamolsalzes. Fosfomycin ist ein Antibiotikum (Derivat der Phosphonsäure) mit bakterizider Wirkung. Diese beruht auf der Hemmung der Bakterienwandsynthese, indem es einen der ersten Schritte der Peptidoglycansynthese unterbindet.

### Pharmakodynamik

Fosfomycin besitzt eine strukturelle Analogie mit p-Enolpyruvat. Deshalb inaktiviert es das Enzym Enolpyruvyltransferase, wodurch die Kondensation von Uridindiphosphat-N-acetylglucosamin mit p-Enolpyruvat irreversibel blockiert wird.

Die in-vitro-Aktivität von Fosfomycintrometamol gegen klinische Isolate wird in nachfolgender Tabelle dargestellt. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) wurde im Disk-Diffusions-Test mit Fosfomycintrometamol-Disketten zu 200 µg durchgeführt. Keime mit einem Hemmhofdurchmesser von >16 mm (auf Müller-Hinton Agar) wurden als sensibel eingestuft (entspricht 200 µg/ml).

	MHK <sub>90</sub> (µg/ml)	Bereich
<b>Empfindliche Keime</b>		
E. coli	8	0.25–128
Klebsiella	32	2–128
Citrobacter spp.	2	0.25–2
Enterobacter ssp.	16	0.5–64
Proteus mirabilis	128	0.12–256
S. faecalis	64	8–256
<b>Resistente Keime (Hemmhof &lt; 16 mm)</b>		
Serratia spp.	32	
Enterobacter cloacae	256	
Pseudomonas aeruginosa	256	
Morganella morganii	>256	
Providencia rettgeri	>256	
Providencia stuartii	>256	
Pseudomonas ssp.	>256	

### Resistenz/Kreuzresistenz

Fosfomycin hat seine Aktivität gegenüber den am häufigsten bei Harnwegsinfektionen vorkommenden Keimen unverändert bewahrt. Nur wenige Bakterien können Resistenz erwerben. Die Resistenzrate von E.coli, die unkomplizierte Harnwegsinfekte verursachen, ist tief.

Der grösste Teil der «Multidrug» resistenten E.coli und anderen Enterobacteriaceae, die ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) produzieren, sind Fosfomycin empfindlich. Ebenso sind die meisten MRSA (Methicillin-resistent Staph. aureus) empfindlich auf Fosfomycin.

Bis heute ist keine Kreuzresistenz mit anderen antibakteriell wirksamen Substanzen bekannt geworden. Eine Kreuzresistenz ist nicht zu erwarten, da sich Fosfomycin in seiner chemischen

Struktur von allen anderen Antibiotika grundlegend unterscheidet und einen einzigartigen Wirkungsmechanismus aufweist.

### *Klinische Wirksamkeit*

Fosfomycin besitzt ein antibakterielles Spektrum, welches die meisten für Harnwegsinfektionen charakteristischen grampositiven und -negativen Keime sowie Penicillinase-produzierende Stämme einschliesst.

In vivo werden Resistenzen gegen *Enterobacter* ssp., *Klebsiella* ssp., Enterokokken, *Proteus mirabilis*, *Staph. aureus* und *Staph. saprophyticus* beobachtet.

Monuril vermindert zudem die Bakterienadhäsivität auf der Blasenschleimhaut, die einen prädisponierenden Faktor für rezidivierende Harnwegsinfekte darstellt.

### **Pharmakokinetik**

#### *Absorption*

Nach peroraler Verabreichung wird Fosfomycintrometamol rasch zu etwa 50% resorbiert. Nach Gabe von 50 mg/kg KG beträgt  $t_{max}$  2–2,5 Stunden und  $C_{max}$  20–30 µg/ml.

#### *Distribution*

Die Plasmaproteinbindung von Fosfomycin ist sehr niedrig (weniger als 5%). Das Verteilungsvolumen beträgt 1,5–2,4 l/kg KG.

Fosfomycin durchdringt die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

#### *Metabolismus*

Fosfomycin wird nicht metabolisiert.

#### *Elimination*

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 4 Stunden. Nach einer einmaligen Gabe von 3 g Fosfomycintrometamol wird nach 2–4 Stunden eine Urinkonzentration an Fosfomycin von 1800–3000 µg/ml erreicht. Bis 48 Stunden nach Einnahme liegen immer noch therapeutisch wirksame Konzentrationen (200–300 µg/ml) vor. 40–50% einer Dosis werden innerhalb der ersten 48 Stunden unverändert im Urin ausgeschieden.

#### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

Bei Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung des Arzneimittels dem Grad der Funktionseinschränkung entsprechend reduziert und die Plasmahalbwertszeit verlängert ( $t_{1/2}$  bis zu 50 Stunden bei einer Kreatinin-Clearance von 10 ml/min).

### **Präklinische Daten**

Fosfomycin hat keine mutagene Wirkung. Teratogene Untersuchungen (Ratte, Kaninchen) der Fertilität (Ratte) sowie der peri- und postnatalen Toxizität (Kaninchen) haben keine Anzeichen möglicher, durch Monuril verursachte, toxischer Wirkungen hervorgehoben.

### **Sonstige Hinweise**

#### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Verpackung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

***Besondere Lagerungshinweise***

Bei Raumtemperatur (unter 30 °C) und für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**Zulassungsnummer**

49298 (Swissmedic).

**Packungen**

Monuril 3 g Gran Btl 1. (A)

**Zulassungsinhaberin**

Zambon Svizzera SA

6814 Cadempino.

**Stand der Information**

Februar 2012



---

**N39 Other disorders of urinary system**

**Excl.:** haematuria:

- NOS ([R31](#))
- recurrent and persistent ([N02.-](#))
- with specified morphological lesion ([N02.-](#))

proteinuria NOS ([R80](#))

**N39.0 Urinary tract infection, site not specified**

Use additional code (B95-B98), if desired, to identify infectious agent.

**N39.1 Persistent proteinuria, unspecified**

**Excl.:** complicating pregnancy, childbirth and the puerperium ([O11-O15](#))  
with specified morphological lesion ([N06.-](#))

**N39.2 Orthostatic proteinuria, unspecified**

**Excl.:** with specified morphological lesion ([N06.-](#))

**N39.3 Stress incontinence**

Use additional code (N32.8), if desired, to identify overactive bladder or detrusor muscle hyperactivity.

**N39.4 Other specified urinary incontinence**

Overflow		incontinence
Reflex		
Urge		

Use additional code (N32.8), if desired, to identify overactive bladder or detrusor muscle hyperactivity.

**Excl.:** enuresis NOS ([R32](#))  
urinary incontinence (of):

- NOS ([R32](#))
- nonorganic origin ([F98.0](#))

**N39.8 Other specified disorders of urinary system****N39.9 Disorder of urinary system, unspecified**



**Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women**

**Authors**

Thomas M Hooton, MD  
Kalpana Gupta, MD, MPH

**Section Editor**

Stephen B Calderwood, MD

**Deputy Editor**

Allyson Bloom, MD

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

**Literature review current through:** Mar 2015. | **This topic last updated:** Aug 04, 2014.

## TREATMENT

**Cystitis** — Considerations in selecting an agent for treatment of acute cystitis include efficacy, risk of adverse effects, resistance rates, propensity to cause ecological adverse effects of antimicrobial therapy (such as selection of drug-resistant organisms and development of colonization or infection with multidrug-resistant organisms), cost, and drug availability [1]. None of the antimicrobials currently available clearly outweighs the others in terms of optimizing each of these factors for treatment of acute cystitis, and the optimal antimicrobial in one region may be different from that in another.

Appropriate antimicrobials for treatment of acute uncomplicated cystitis in women include [1]:

- [Nitrofurantoin](#) monohydrate/macrocrystals (100 mg orally twice daily for 5 days); early clinical efficacy rate with 5 to 7 day regimen 90 to 95 percent based on randomized trials [41-44] and minimal resistance and ecological adverse effects. Nitrofurantoin should be avoided if there is suspicion for early pyelonephritis, and is contraindicated when creatinine clearance is <60 mL/minute.
- [Trimethoprim-sulfamethoxazole](#) (TMP-SMX; one double strength tablet [160/800 mg] twice daily for 3 days); early clinical efficacy rate with 3 to 7 day regimen 86 to 100 percent based on randomized trials [41,42,45,46]. Empiric TMP-SMX should be avoided if the prevalence of resistance is known to exceed 20 percent [23,24] or if the patient has taken TMP-SMX for cystitis in the preceding 3 months [19,20], although use of TMP-SMX is acceptable if the infecting strain is known to be susceptible. In some regions [trimethoprim](#) (100 mg twice daily for three days) is used in place of TMP-SMX and is considered equivalent [37]. (See '[Antimicrobial resistance](#)' above.)
- [Fosfomycin](#) (3 grams single dose) [43,47-49]; clinical efficacy rate 91 percent from one randomized trial [43], but bacterial efficacy inferior compared with other first-line agents [47]; minimal resistance and ecological adverse effects. Fosfomycin should be avoided if there is suspicion for early pyelonephritis.
- [Pivmecillinam](#) (400 mg orally twice daily for 3 to 7 days); clinical efficacy 55 to 82 percent based on randomized trials [50,51] is lower than other first-line agents, but minimal resistance and ecological adverse effects. Pivmecillinam is an extended gram-negative spectrum penicillin used only for treatment of UTI. It is not available in the United States but is an agent of choice in many Nordic countries due to low resistance rates and low propagation of resistance [52]. Pivmecillinam should be avoided if there is suspicion for early pyelonephritis.

These antibiotic options and suggested treatment durations for acute uncomplicated cystitis are the same for any adult woman with acute uncomplicated cystitis, regardless of age. A systematic review of studies evaluating treatment of cystitis in community-dwelling adults ≥65 years of age concluded that the optimal regimens are the same as those recommended for younger adults and that shorter antibiotic courses (3 to 6 days) resulted in similar outcomes as longer ones (7 to 14 days) [53].

The choice between these agents should be individualized based on patient circumstances (allergy, tolerability, compliance), local community resistance prevalence, availability, cost, and patient and provider threshold for failure. If these factors preclude use of the above antibiotics, fluoroquinolones ([ciprofloxacin](#), [levofloxacin](#), [ofloxacin](#) in 3-day regimens) are reasonable alternative agents, though, when possible, fluoroquinolones should be reserved for important uses other than acute cystitis [54]. Multiple randomized trials have demonstrated that fluoroquinolones are very effective for treatment of acute cystitis [42,51,55-61], although increased resistance is mitigating the usefulness of the fluoroquinolone class.

Population-based studies have documented increasing resistance of *E. coli* urinary isolates to fluoroquinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole; some studies have suggested that resistance has increased in particular among elderly patients [15]. Strains that produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) are also increasing in frequency (see 'Antimicrobial resistance' above). Nitrofurantoin and fosfomycin are active in vitro against ESBL-producing strains [29,62,63]. In a case-control study including 113 patients with ESBL-producing *E. coli* UTIs, no resistance to fosfomycin was detected and clinical cure rates were high (93 percent) [48]. In the US, resistance to all oral options is still uncommon among outpatients with *E. coli* cystitis. In such cases, a carbapenem is the best option (eg, ertapenem once daily either IV or IM). An in vitro study demonstrated activity of a combination regimen with cefdinir and amoxicillin-clavulanate [64], but there are no published data on clinical outcomes with this combination.

Oral beta lactams (other than pivmecillinam discussed above) are less effective than fluoroquinolones and TMP-SMX [37,48,61]. Acceptable beta lactam agents include amoxicillin-clavulanate, cefpodoxime, cefdinir and cefaclor, for duration of seven days [46,60,61]. Cefpodoxime (three-day regimen) did not meet criteria for noninferiority to ciprofloxacin (three-day regimen) for clinical cure of acute uncomplicated cystitis in a randomized trial [65]. Other beta lactams, such as cephalexin, are less well studied but may be acceptable in certain settings. Ampicillin or amoxicillin should **not** be used for empiric treatment given poor efficacy and high prevalence of resistance to these agents [10-13,37].

If there is diagnostic uncertainty regarding cystitis versus early pyelonephritis, use of nitrofurantoin, fosfomycin and pivmecillinam should be avoided because they do not achieve adequate renal tissue levels [1].

Given that cystitis is associated with increasing antimicrobial resistance and has a low risk of progression to invasive disease, antimicrobial-sparing management strategies are of increasing interest (eg, antiinflammatory drugs or delayed treatment), but warrant further study [66,67].

**Pyelonephritis** — Urine culture and susceptibility testing should be performed in patients with known or suspected pyelonephritis, and initial empiric therapy should be tailored appropriately on the basis of the infecting pathogen [1]. The approach to empiric therapy depends on the severity of illness, the prevalence of resistant pathogens in the community, and specific host factors such as allergy or intolerance history [1].

Pyelonephritis is a more serious infection than cystitis; therefore, expected efficacy of an antimicrobial agent is of greater importance than concern about ecological adverse effects (selection of drug-resistant organisms and the development of colonization or infection with multidrug-resistant organisms) [1].

Outpatient management is acceptable for patients with mild to moderate illness who can be stabilized with rehydration and antibiotics in an outpatient facility and discharged on oral antibiotics under close supervision. In an emergency department report of 44 patients with pyelonephritis, for example, a 12 hour observation period with parenteral antibiotic therapy, followed by completion of outpatient oral antibiotics, was effective management for 97 percent of patients [68]. Inpatient management is warranted in the setting of severe illness with high fever, pain, and marked debility, inability to maintain oral hydration or take oral medications, pregnancy, or concerns about patient compliance.

**Outpatient** — Fluoroquinolones are the only oral antimicrobials recommended for the outpatient empirical treatment of acute uncomplicated pyelonephritis [1]. Although fluoroquinolones remain highly effective for treatment of pyelonephritis when the infecting pathogen is susceptible, there is increasing resistance to this drug class even among community uropathogens [14]. Since timely use of an agent with in vitro activity is essential to treat pyelonephritis and minimize progression of infection, the threshold for selecting an antibiotic for empiric broad-spectrum therapy should be set at a relatively low resistance prevalence. For fluoroquinolones, a resistance prevalence of 10 percent has been suggested based on expert opinion [1].

Thus, for patients with mild to moderate pyelonephritis in whom the likelihood of fluoroquinolone resistance is expected to be less than 10 percent (ie, the community prevalence is not known to be higher than 10 percent, there has been no travel to an area with endemic resistance >10 percent, and there has been no exposure to a fluoroquinolone in the last three to six months), we suggest a fluoroquinolone for empiric therapy (ciprofloxacin [500 mg orally twice daily for seven days or 1000 mg extended release once daily for seven days] or levofloxacin [750 mg orally once daily for five to seven days]) [69-73]. This can be administered with or without an initial intravenous dose of a long-acting parenteral antimicrobial (such as ceftriaxone 1 gram or a consolidated 24-hour dose of an aminoglycoside) [69,74]. In contrast, for patients with more severe pyelonephritis or risk factors for resistance, intravenous therapy with such a long-acting parenteral antimicrobial should be administered until susceptibility data are available. In all cases, subsequent therapy should be tailored based on susceptibility data.

In the setting of fluoroquinolone hypersensitivity or known resistance, other acceptable choices include trimethoprim-sulfamethoxazole (160/800 mg [one double-strength tablet] twice-daily) or an oral beta-lactam, if the uropathogen is known to be susceptible. If either of these agents is used in the absence of susceptibility data, an initial intravenous dose of a long-acting parenteral antimicrobial should be administered (such as ceftriaxone or a consolidated 24 hour dose of an aminoglycoside). Patients unable to tolerate these agents (due to hypersensitivity and/or resistance) may be treated with aztreonam (1 g IV every 8 to 12 hours). (See "Dosing and administration of parenteral aminoglycosides", section on 'Gentamicin and tobramycin dosing in adults'.)

Subsequent therapy should be guided by susceptibility data. Appropriate options include oral ciprofloxacin, oral levofloxacin or oral trimethoprim-sulfamethoxazole [69-71]. Ciprofloxacin in a seven-day regimen or levofloxacin in a five- to seven-day regimen can be used in most patients with mild to moderate disease who have a rapid response to treatment. The duration of treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole approved by the United States Food and Drug administration is 14 days, but clinical experience suggests that 7 to 10 days is effective in women who have a rapid response to treatment [7].

Oral beta lactam agents are less effective than other agents for treatment of pyelonephritis [37,75]. If the pathogen is susceptible and an oral beta lactam agent is continued, it should be administered for at least 14 days.

Use of nitrofurantoin, fosfomycin, and pivmecillinam should be avoided in the setting of pyelonephritis because they do not achieve adequate renal tissue levels [1].

**Inpatient** — Women with pyelonephritis requiring hospitalization should be treated initially with an intravenous antimicrobial regimen such as a fluoroquinolone, an aminoglycoside (with or without ampicillin), an extended-spectrum cephalosporin, an extended-spectrum penicillin, or a carbapenem [7]. The choice between these agents should be based on local resistance data and tailored on the basis of susceptibility results.

Pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing strains should be treated with a carbapenem [76,77]. Empiric antibacterial coverage for ESBL-producing organisms is warranted for patients presenting with sepsis involving the urinary tract [76]. (See "Extended-spectrum beta-lactamases".)

Patients initially treated with parenteral therapy who improve clinically and can tolerate oral fluids may transition to oral antibiotic therapy. Fluoroquinolone serum levels achieved with oral and intravenous dosing are equivalent, and the modes of delivery are equally effective clinically [78]. Regimens and dosing are as outlined in the preceding section. (See "Outpatient" above.)

The duration of antibiotic therapy need not be extended in the setting of bacteremia in the absence of other complicating factors; there is no evidence that bacteremia portends a worse prognosis [78].

**Follow-up** — Follow-up urine cultures are not needed in patients with acute cystitis or pyelonephritis whose symptoms resolve on antibiotics.

Patients with acute cystitis or pyelonephritis who have persistent symptoms after 48 to 72 hours of appropriate antimicrobial therapy or recurrent symptoms within a few weeks of treatment should have evaluation for complicated infection as discussed separately. Urine culture should be repeated and empiric treatment should be initiated with another antimicrobial agent. (See "Acute complicated cystitis and pyelonephritis".)

**Symptomatic therapy** — Clinical manifestations should respond to antimicrobial therapy within 48 hours. In the interim, for some patients with cystitis a urinary analgesic such as over-the-counter oral phenazopyridine three times daily as needed may be useful to relieve discomfort due to severe dysuria. A two-day course is usually sufficient to allow time for symptomatic response to antimicrobial therapy and minimize inflammation. In fact, dysuria is usually diminished within a few hours after the start of antimicrobial therapy [79]. This agent should not be used chronically since it may mask clinical symptoms requiring clinical evaluation.

**INFORMATION FOR PATIENTS** — UpToDate offers two types of patient education materials, "The Basics" and "Beyond the Basics." The Basics patient education pieces are written in plain language, at the 5<sup>th</sup> to 6<sup>th</sup> grade reading level, and they answer the four or five key questions a patient might have about a given condition. These articles are best for patients who want a general overview and who prefer short, easy-to-read materials. Beyond the Basics patient education pieces are longer, more sophisticated, and more detailed. These articles are written at the 10<sup>th</sup> to 12<sup>th</sup> grade reading level and are best for patients who want in-depth information and are comfortable with some medical jargon.

Here are the patient education articles that are relevant to this topic. We encourage you to print or e-mail these topics to your patients. (You can also locate patient education articles on a variety of subjects by searching on "patient info" and the keyword(s) of interest.)

- Basics topics (see "Patient information: Urinary tract infections in adults (The Basics)")
- Beyond the Basics topics (see "Patient information: Urinary tract infections in adolescents and adults (Beyond the Basics)" and "Patient information: Kidney infection (pyelonephritis) (Beyond the Basics)")

#### SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

- Acute cystitis refers to infection of the bladder (lower urinary tract); it can occur alone or in conjunction with pyelonephritis (infection of the kidney – the upper urinary tract). Cystitis and pyelonephritis are generally considered to be uncomplicated in otherwise healthy nonpregnant adult women. Risk factors include recent sexual intercourse, recent spermicide use, and a history of urinary tract infection. (See "Epidemiology" above.)
- The microbial spectrum of uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women consists mainly of *Escherichia coli* (75 to 95 percent), with occasional other species of Enterobacteriaceae, such as *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae*, and other bacteria such as *Staphylococcus saprophyticus*. (See "Microbiology" above.)

- Clinical manifestations of cystitis consist of dysuria, frequency, urgency, suprapubic pain and/or hematuria. Clinical manifestations of pyelonephritis consist of the above symptoms (symptoms of cystitis may or may not be present) together with fever (>38°C), chills, flank pain, costovertebral angle tenderness, and nausea/vomiting. (See '[Clinical manifestations](#)' above.)
- Laboratory diagnostic tools consist of urinalysis (either by microscopy or by dipstick) and urine culture with susceptibility data. Imaging studies are not routinely required for diagnosis of acute uncomplicated pyelonephritis but can be helpful in certain circumstances. (See '[Diagnosis](#)' above.)
- For treatment of acute uncomplicated cystitis in women, we suggest [nitrofurantoin](#) (100 mg orally twice daily for five days), [trimethoprim-sulfamethoxazole](#) (TMP-SMX; one double strength tablet [160/800 mg] twice daily for three days), [fosfomycin](#) (3 grams single dose), or pivmecillinam (400 mg orally twice daily for three to seven days) ([Grade 2B](#)). TMP-SMX should be avoided if the prevalence of resistance is known to exceed 20 percent or if the patient has taken TMP-SMX in the preceding three months, although its use is acceptable if the infecting strain is known to be susceptible. The choice between these agents should be individualized based on patient circumstances (allergy, tolerability, compliance), local community resistance prevalence, availability, and cost. Fluoroquinolones are reasonable alternative agents, although when possible they should be reserved for important uses other than acute cystitis. (See '[Cystitis](#)' above.)
- For outpatient treatment of uncomplicated pyelonephritis we suggest [ciprofloxacin](#) (500 mg orally twice daily for seven days or 1000 mg extended release once daily for seven days) or [levofloxacin](#) (750 mg orally once daily for five to seven days) ([Grade 2B](#)). The bioavailability and urinary penetration of fluoroquinolones with oral dosing is comparable to intravenous dosing. In women who have severe pyelonephritis, live in areas where the prevalence of fluoroquinolone resistance is known or suspected to exceed 10 percent, have other risk factors for fluoroquinolone resistance as described above, or cannot tolerate oral fluoroquinolone therapy, intravenous therapy with a long-acting parenteral antimicrobial such as [ceftriaxone](#) (1 gram) or an aminoglycoside (consolidated 24 hour dose) should be administered until susceptibility data are available. Subsequent therapy should be guided by susceptibility data. (See '[Pyelonephritis](#)' above and "[Dosing and administration of parenteral aminoglycosides](#)". section on '[Gentamicin and tobramycin dosing in adults](#)'.)

Use of UpToDate is subject to the [Subscription and License Agreement](#).

Topic 8063 Version 23.0