

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nolicin 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 400 mg norfloksacina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg boje sunset yellow FCF (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete: narančaste, okrugle, blago izbočene, s urezom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Norfloksacin je fluorokinolonski baktericidni antibiotik širokog spektra koji se koristi u liječenju:

- nekomplikiranog akutnog cistitisa.
Nolicin se za nekomplikirani akutni cistitis smije primijeniti samo kad se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.
- bakterijskog prostatitisa.
- uretritisa, uključujući slučajeve uzrokovane osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*.
- kompliciranih infekcija mokraćnog sustava (osim kompliciranog pijelonefritisa).
- kompliciranog akutnog cistitisa.

Treba uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

Potrebno je testirati osjetljivosti uzročnika na terapiju, iako se terapija može uvesti i prije nego što rezultati budu dostupni.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Indikacije	Dnevna doza tableta	Trajanje liječenja
Liječenje		
Nekomplikirani akutni cistitis*	2 x 400 mg	3 dana
Ostale infekcije mokraćnog sustava	2 x 400 mg	7 do 10 dana
Kronične rekurentne infekcije mokraćnog sustava **	2 x 400 mg	do 12 tjedana

*Klinička ispitivanja u više od 600 bolesnika pokazala su učinkovitost i podnošljivost norfloksacina u

trodnevnom liječenju nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava.

****** Ako se postigne odgovarajuća supresija unutar prva četiri tjedna terapije, doza norfloksacina može se smanjiti na 400 mg na dan.

Potrebno je testirati osjetljivosti uzročnika na terapiju, iako se terapija može uvesti i prije nego što rezultati budu dostupni.

Kroz čitavo vrijeme neophodno je održavati normalnu diurezu.

Oštećenje funkcije bubrega

Nolicin je pogodan za liječenje bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U ispitivanjima koja su provedena na bolesnicima čiji je klirens kreatinina bio manji od 30 ml/min/1,73 m², a kojima nije bila potrebna hemodijaliza, poluvijek norfloksacina u plazmi bio je oko osam sati.

Klinička ispitivanja su pokazala da nije bilo razlike u srednjem poluvijeku norfloksacina u plazmi u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 10 ml/min/1,73 m², u usporedbi s bolesnicima čiji je klirens kreatinina bio 10-30 ml/min/1,73 m². Stoga je za te bolesnike preporučena doza od 400 mg jednom na dan. Pri toj dozi koncentracija u odgovarajućim tkivima i tjelesnim tekućinama prelazi minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za većinu patogena osjetljivih na norfloksacin.

Starije osobe

Farmakokinetička ispitivanja nisu pokazala značajne promjene u usporedbi s mlađim bolesnicima, osim blagog produženja poluvijeka. Ako nema poremećaja funkcije bubrega, prilagodba doze nije neophodna. Ograničena klinička ispitivanja pokazala su dobru podnošljivost norfloksacina.

Način primjene

Nolicin treba uzeti s čašom vode najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka ili uzimanja mlijeka i mliječnih proizvoda. Multivitamini, proizvodi koji sadrže željezo ili cink, antacidi koji sadrže magnezij i aluminij, sukralfat ili proizvodi koji sadrže didanozin ne smiju se uzimati unutar 2 sata od primjene norfloksacina.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili druge kinolonske ili fluorokinolonske lijekove.

Trudnoća i dojenje.

Primjena u djece i adolescenata jer nema dovoljno iskustava s primjenom u tim dobnim skupinama, a nije isključena mogućnost oštećenja zglobne hrskavice tijekom rasta.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjenu norfloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su prije imali ozbiljne nuspojave kad su primjenjivali lijekove koji sadrže kinolon ili fluorokinolon (vidjeti dio 4.8.). Liječenje tih bolesnika norfloksacinom smije se započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti te nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika (vidjeti također dio 4.3.).

Reakcije preosjetljivosti

Norfloksacin može uzrokovati ozbiljne, potencijalno fatalne reakcije preosjetljivosti (anafilaktička reakcija, angioedem). Bolesnike treba savjetovati da prekinu liječenje i odmah se jave svom liječniku ili hitnoj službi ako iskuse takve reakcije.

Primjena u bolesnika s epilepsijom i drugim poremećajima središnjeg živčanog sustava (SŽS)

Kao i kod drugih lijekova ove skupine, norfloksacin se ne smije koristiti u bolesnika s konvulzijama u anamnezi ili s poznatim predisponirajućim faktorima za konvulzije, osim ako ne postoji prijevika klinička potreba. Konvulzije su rijetko zabilježene uz primjenu norfloksacina.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama).

onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite tjelesne sustave, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetilni) u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone neovisno o njihovoj dobi i prethodno prisutnim čimbenicima rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne nuspojave primjenu norfloksacina treba odmah prekinuti, a bolesnicima savjetovati da se obrate za savjet liječniku koji im je propisao lijek.

Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzomotoričke polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, disesteziju ili slabost u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone.

Bolesnike koji se liječe norfloksacinom mora se savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog liječnika ako se pojave simptomi neuropatije, kao što su bol, pečenje, trnci, utrnulost ili slabost kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (vidjeti dio 4.8.).

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i nakon samo 48 sati od početka liječenja kinolonima i fluorokinolonima, a njihov je nastanak zabilježen čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima i onih koji se istodobno liječe kortikosteroidima. Stoga se istodobna primjena kortikosteroida mora izbjegavati.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) treba prekinuti liječenje norfloksacinom i razmotriti drugu mogućnost liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebice u starijih bolesnika, i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon uzimanja fluorokinolona. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom) i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.8.).

Stoga se fluorokinoloni smiju primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja u bolesnika s aneurizmatском bolesti ili s urođenom bolesti srčanih zalistaka u obiteljskoj anamnezi, ili u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili u kojih postoje drugi rizični faktori ili stanja koja predstavljaju predispoziciju

- i za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. krvožilni poremećaji kao što su Takayasuv arteritis ili arteritis divovskih stanica ili poznata ateroskleroza ili Sjögrenov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njihove rupture može biti povećan i u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima za sistemsku primjenu.

U slučajevima iznenadne boli u abdomenu, prsištu ili leđima, bolesnike je potrebno savjetovati da se odmah obrate liječniku u hitnoj medicinskoj službi.

Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, nove pojave palpitacija srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Fotoosjetljivost

Reakcije fotoosjetljivosti primijećene su u bolesnika koji su bili izloženi jakoj sunčevoj svjetlosti tijekom primjene nekih lijekova iz ove skupine. Stoga treba izbjegavati izlaganje intenzivnoj sunčevoj svjetlosti. Liječenje treba prekinuti ako se pojavi fotoosjetljivost.

Poremećaji vida

Ako vid počne slabiti ili se primijete bilo kakvi učinci na očima, bolesnik bi se odmah trebao

posavjetovati s oftalmologom.

Primjena u bolesnika s miastenijom gravis

Kao i ostali kinoloni, i norfloksacin može uzrokovati pogoršanje miastenije gravis i dovesti do životno ugrožavajuće slabosti respiratornih mišića. Potreban je oprez kod primjene kinolona, uključujući norfloksacin, u bolesnika s miastenijom gravis (vidjeti dio 4.8.).

Primjena kod oštećenja funkcije bubrega

Kada se norfloksacin primjenjuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, potrebno je pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika za svakog bolesnika. S obzirom da se norfloksacin izlučuje većinom putem bubrega, potrebna je prilagodba doze u bolesnika sa zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Nedostatak enzima G6PD-(glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza)

Rijetko su u bolesnika s latentnim ili postojećim nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze tijekom primjene kinolonskih antibiotika, uključujući i norfloksacin, zabilježene hemolitičke reakcije (vidjeti dio 4.8.).

Srčani poremećaji

Nužan je oprez pri primjeni fluorokinolona, uključujući i norfloksacin, u bolesnika s poznatim rizičnim faktorima za produljenje QT intervala kao što su:

- prirođeno produljenje QT intervala
- istodobna primjena lijekova s poznatim rizikom produljenja QT intervala (antiaritmici skupine IA i III, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici)
- nekorrigirani poremećaji elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezijemija)
- srčana bolest (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, bradikardija).

Stariji bolesnici i žene mogu biti osjetljiviji na lijekove koji produljuju QT interval. Stoga je nužan oprez pri primjeni fluorokinolona, uključujući norfloksacin, u ovim populacijama (vidjeti dijelove 4.2., 4.5., 4.8. i 4.9.).

Disglikemija

Kao i kod svih kinolona prijavljeni su poremećaji razine glukoze u krvi, uključujući oboje, hipoglikemiju i hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8.), obično u bolesnika s dijabetesom koji su istodobno liječeni oralnim hipoglikemikom (npr. glibenklamidom) ili inzulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. U bolesnika s dijabetesom preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi.

Pseudomembranozni kolitis

Pseudomembranozni kolitis je prijavljen uz gotovo sve antibakterijske lijekove, uključujući norfloksacin; težina mu može varirati od blagog pa sve do po život opasnog stanja. Zbog toga je neophodno razmotriti tu dijagnozu u bolesnika koji imaju dijareju nakon primjene antibakterijskih lijekova. Ispitivanja pokazuju da je toksin kojeg proizvodi *Clostridium difficile* primarni uzrok „kolitisa povezanog s antibioticima“.

Ako se sumnja na bolest povezanu s *Clostridium difficile* ili ako se ta dijagnoza potvrdi, treba prekinuti trenutnu terapiju antibioticima. Potrebno je osigurati odgovarajuću nadoknadu tekućine i elektrolita, proteina, antibiotsku terapiju za liječenje *C. difficile* te, prema potrebi u skladu s kliničkom slikom, napraviti kiruršku evaluaciju bolesnika.

Primjena u djece

Kao i kod drugih kinolona, poznato je da norfloksacin uzrokuje artropatiju u mladunčadi životinja. Sigurnost primjene norfloksacina u djece nije odgovarajuće istražena i zbog toga je primjena Nolicina u predpubertetske djece ili adolescenata koji još uvijek rastu kontraindicirana.

Nolicin sadrži boju sunset yellow FCF (E110). Može uzrokovati alergijske reakcije.

Nolicin sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Probenecid

Istodobna primjena probenecida ne utječe na koncentracije norfloksacina u serumu, međutim urinarna ekskrecija lijeka se smanjuje.

Nitrofurantoin

Kao i kod drugih organskih antibakterijskih lijekova, postoji dokazan *in vitro* antagonizam između norfloksacina i nitrofurantoina.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP1A2

Poznato je da kinoloni, uključujući norfloksacin, *in vitro* inhibiraju CYP1A2. Istodobna primjena s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP1A2 (npr. kofein, klopazapin, ropinirol, teofilin, tizanidin) može rezultirati povećanim razinama tih lijekova, s potencijalnim rizikom od povećane toksičnosti. Bolesnike koji istodobno uzimaju bilo koje lijekove koji se metaboliziraju putem CYP1A2 treba pažljivo nadzirati.

Specifičnosti vezane uz ovu interakciju:

- budući da se pri istodobnoj primjeni norfloksacina i teofilina koncentracija teofilina u serumu povećava, preporučuje se mjerenje njegove koncentracije u serumu.
- u slučaju uvođenja norfloksacina u terapiju ili prekida njegove primjene, možda će trebati prilagoditi dozu klopazapina ili ropinirola u bolesnika koji već uzimaju te lijekove.
- istodobna primjena tizanidina i norfloksacina se ne preporučuje.

Ciklosporin

Zabilježena je povišena koncentracija ciklosporina kod istodobne primjene s norfloksacinom. Potrebno je pratiti razinu ciklosporina u serumu te dozu po potrebi prilagoditi.

Varfarin

Kinoloni, uključujući i norfloksacin, mogu pojačati učinak antikoagulanasa varfarina ili njegovih derivata, istiskujući značajnu količinu lijeka s veznih mjesta na albuminu. U slučaju istodobne primjene potrebno je mjeriti protrombinsko vrijeme ili provoditi druge odgovarajuće koagulacijske testove.

Glibenklamid

Istodobna primjena kinolona, uključujući i norfloksacin, s glibenklamidom (preparat sulfonilureje) u nekim slučajevima uzrokovala je tešku hipoglikemiju. Stoga se preporučuje praćenje glukoze u krvi tijekom istodobne primjene tih dvaju lijekova.

Mliječni proizvodi

Mliječni proizvodi smanjuju apsorpciju norfloksacina nakon peroralne primjene, stoga je potrebno izbjegavati njihovu istodobnu primjenu. Nužan je razmak od 1 do 2 sata između konzumacije mliječnog obroka i primjene Nolicina.

Preparati željeza, cinka, aluminijska, magnezija, kalcija

Tijekom istodobne primjene norfloksacina s ionima željeza, cinka, aluminijska i magnezija stvaraju se netopljivi kompleksi što dovodi do značajnog smanjenja apsorpcije i bioraspoloživosti norfloksacina. Apsorpcija i bioraspoloživost norfloksacina smanjene su i tijekom istodobne primjene sa spojevima kalcija, stoga je Nolicin potrebno uzimati najmanje 2 sata prije primjene antacida, sukralfata i drugih preparata koji sadrže željezo, cink, aluminij, magnezij ili kalcij.

Didanozin

Lijekovi koji sadržavaju didanozin ne smiju se davati istodobno ili unutar 2 sata od primjene norfloksacina jer mogu utjecati na apsorpciju, što može rezultirati nižom koncentracijom norfloksacina u serumu i urinu.

NSAIL

Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) s kinolonom, uključujući norfloksacin, može povećati rizik od stimulacije središnjeg živčanog sustava i konvulzivnih napadaja. Zbog toga Nolicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno uzimaju NSAIL.

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da kinoloni u kombinaciji s fenbufenom mogu dovesti do konvulzija. Zbog toga treba izbjegavati istodobnu primjenu kinolona i fenbufena.

Kortikosteroidi

Istodobna primjena norfloksacina i kortikosteroida se mora izbjegavati jer može povećati rizik pojave tendinitisa ili rupture tetive.

Lijekovi koji mogu produljiti QT interval

Norfloksacin, kao i drugi fluorokinoloni, mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove s poznatim rizikom produljenja QT intervala (antiaritmici skupine IA i III, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja u životinja nisu pokazala ni teratogene ni mutagene učinke norfloksacina. Pri visokim dozama uočena je embriotoksičnost u kunića, kao posljedica materinske toksičnosti. U cinomolgus majmuna uočen je gubitak zametaka, no bez teratogenog djelovanja. Nije jasno je li taj nalaz mjerodavan i za čovjeka.

Sigurnost uzimanja lijeka tijekom trudnoće i dojenja nije ustanovljena. Međutim, kao i kada je riječ o ostalim kinolonima, pokazalo se da i norfloksacin izaziva artropatiju u mladih životinja, te se stoga njegova primjena u trudnoći ne preporučuje.

Dojenje

Ne zna se izlučuje li se Nolicin u majčino mlijeko. Tijekom liječenja majke ne smiju dojiti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Postoje nuspojave povezane s ovim lijekom kao što su glavobolja i omaglica koje mogu u nekih bolesnika utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8.).

4.8. Nuspojave

Nuspojave razvrstane po učestalosti možemo klasificirati na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Ukupna incidencija nuspojava vezanih uz lijek koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima bila je oko 3%.

Najčešće nuspojave bile su probavne, neurološke, psihijatrijske i kožne reakcije, a uključuju mučninu, glavobolju, omaglicu, osip, žgaravicu, abdominalnu bol/grčeve i proljev.

Manje često zabilježene su druge nuspojave kao što su anoreksija, poremećaji spavanja, depresija, tjeskoba/nervoza, razdražljivost, euforija, dezorijentacija, halucinacije, tinitus i epifora.

Nuspojave koje se odnose na abnormalne laboratorijske vrijednosti opažene tijekom kliničkih ispitivanja uključivale su: leukopeniju, povišene vrijednosti ALT (SGPT), AST (SGOT), eozinofiliju, neutropeniju, trombocitopeniju.

Sa širom primjenom norfloksacina zabilježene su i niže navedene nuspojave.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: agranulocitoza, hemolitička anemija*

* ponekad povezana s nedostatkom enzima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: anafilaksija, urtikarija

Endokrini poremećaji

Nepoznato: sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH)

*Psijihijatrijski poremećaji***

Nepoznato: konfuzija, psihički poremećaji uključujući psihotične reakcije, nesanica

*Poremećaji živčanog sustava***

Nepoznato: parestezija, hipoestezija, tremor, mioklonus, polineuropatija uključujući Guillaine-Barréov sindrom i konvulzije, poremećaj okusa

*Poremećaji oka***

Nepoznato: smetnje vida

*Poremećaji uha i labirinta***

Nepoznato: gubitak sluha

*Srčani poremećaji****

Nepoznato: ventrikularna aritmija i torsades de pointes (prijavljeni većinom u bolesnika s rizikom produljenja QT intervala), produljenje QT intervala na EKG-u (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9.).

*Krvožilni poremećaji****

Nepoznato: vaskulitis

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: pankreatitis

Nepoznato: pseudomembranozni kolitis

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: hepatitis, žutica uključujući i kolestatsku žuticu

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, ekfolijativni dermatitis, multififormni eritem, fotosjetljivost (vidjeti dio 4.4.), svrbež, angioedem, leukocitoklastični vaskulitis

*Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva***

Nepoznato: tendinitis, povišena kreatinin kinaza (CK), artritis, mialgija, artralgija, ruptura tetiva, egzacerbacija miastenije gravis (vidjeti dio 4.4.)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: intersticijski nefritis, zatajenje bubrega

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Nepoznato: vaginalna kandidijaza

Pretrage

Nepoznato: povišene vrijednosti na pretragama funkcije jetre

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4)

****** Vezano na primjenu kinolona i fluorokinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih nuspojava koje zahvaćaju različite klase organskih sustava i osjetila, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom i neuralgiya, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaje spavanja, tjeskobu, napadaje panike, depresiju i suicidalne ideje), narušeno pamćenje i koncentracija, oštećenje sluha, vida, osjeta okusa i mirisa), u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4.).

******* Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja mogu se javiti mučnina, povraćanje, proljev, te u težim slučajevima omaglica, umor, smušenost i grčevi. Potrebno je primijeniti simptomatske mjere liječenja, a zbog mogućnosti produljenja QT intervala potrebno je praćenje EKG-a.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, fluorokinoloni; ATK oznaka: J01MA06

Mehanizam djelovanja

Norfloksacin inhibira sintezu bakterijske DNK i baktericidan je. Na molekularnom nivou, tri su specifična mehanizma koja se pripisuju norfloksacinu u stanicama *E. coli*:

1. Inhibicija ATP ovisnog namotavanja DNK, kataliziranog s DNK girazom
2. Inhibicija opuštanja namotane DNK
3. Poticanje cijepanja dvostruke uzvojnice DNK

Norfloksacin ima širok spektar antibakterijskog djelovanja na Gram-pozitivne i Gram-negativne aerobne patogene. Atom fluora na 6. mjestu odgovoran je za povećanu aktivnost na Gram-negativne bakterije, a piperazin na 7. mjestu odgovoran je za aktivnost na *Pseudomonas*.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Djelotvornost je uglavnom ovisna o odnosu vršne koncentracije u serumu (C_{max}) u odnosu na minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za patogen te odnosu površine ispod krivulje (AUC) naspram minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) patogena.

Mehanizam/mehanizmi rezistencije

Glavni mehanizam rezistencije na kinolone, pa tako i norfloksacin, događa se putem mutacija u genima koji kodiraju DNK girazu i topoizomerazu IV, koji su meta kinolonske aktivnosti. Dodatni mehanizmi rezistencije uključuju mutacije u proteinima stanične membrane koji mijenjaju staničnu permeabilnost te razvoj efluks pumpi.

Ne postoji križna rezistencija između norfloksacina i strukturno nesrodnih antibakterijskih lijekova, kao što su penicilini, cefalosporini, tetraciklini, makrolidi, aminociklitoli i sulfonamidi, 2,4-

diaminopiridini ili kombinacije (npr. kotrimoksazol).

Granične vrijednosti

Prema EUCAST-u koristi se klinički MIK koji razlikuje osjetljive (S) od rezistentnih (R) patogena:

Enterobacteriaceae S<0,5 µg/ml, R>1 µg/ml

Za *Neisseria gonorrhoea* i druge bakterijske vrste MIK nije definiran.

Osjetljivost

Prevalencija rezistencije razlikuje se s obzirom na geografski položaj i vrijeme za pojedine vrste te su važne lokalne informacije o rezistentnosti, osobito kod liječenja ozbiljnih infekcija. Dolje navedeni podaci daju samo približnu vjerojatnost osjetljivosti mikroorganizma na norfloksacin.

Vrste mikroorganizama koje su obično osjetljive
Gram-negativni aerobi:
<i>Aeromonas hydrophilia</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp.
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
Gram-pozitivni aerobi:
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (uključujući sojeve koji stvaraju penicilinazu) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Gram-negativni aerobi:
<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Norfloksacin se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. U zdravih dobrovoljaca, apsorbira se najmanje 30-40% oralne doze norfloksacina. To rezultira serumskom koncentracijom od 1,5 µg/ml koja se postiže oko 1 sat nakon primjene doze od 400 mg. Srednja vrijednost poluvijeka u plazmi je 3 do 4 sata i nije ovisna o dozi.

Distribucija

Na proteine se veže manje od 15% lijeka.

U tablici ispod prikazane su srednje vrijednosti koncentracije norfloksacina u raznim tekućinama i tkivima mjerene 1 do 4 sata nakon primjene dvostruke doze od 400 mg, osim ako je naznačeno drugačije:

Tkivo ili tekućina	Koncentracija
bubrežni parenhim	7,3 µg/g
prostata	2,5 µg/g

sjemena tekućina	2,7 µg/ml
testisi	1,6 µg/g
maternica/cerviks	3,0 µg/g
jajnici	1,9 µg/g
vagina	4,3 µg/g
žuč	6,9 µg/ml (nakon doze 2 x 200 mg)

Eliminacija

Norfloksacin se metabolizira te izlučuje putem bilijarne i renalne ekskrecije. Nakon jednostruke doze od 400 mg norfloksacina, izmjerena je srednja vrijednost antimikrobne aktivnosti od 278, 773 i 82 µg norfloksacina/g fecesa, nakon 12, 24, odnosno 48 sati.

Renalna ekskrecija odvija se putem glomerularne filtracije i ukupne tubularne sekrecije, što se vidi kroz visoku stopu renalnog klirensa (oko 275 ml/min). Nakon jednostruke doze od 400 mg, postiže se koncentracija u urinu od 200 ili više mcg/ml u zdravih dobrovoljaca i ostaje iznad 30 mcg/ml najmanje 12 sati. U prvih 24 sata, 33-48% lijeka se pojavi u urinu.

Norfloksacin se u urinu pojavljuje u obliku norfloksacina i šest djelatnih metabolita slabijeg antimikrobnog djelovanja. Osnovni spoj čini više od 70% ukupno izlučenog lijeka. Na baktericidno djelovanje norfloksacina ne utječe pH urina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primijenjen na psima u dobi od 3 do 5 mjeseci, u dozama koje su bile četiri, ili više puta, veće od uobičajenih doza za čovjeka, norfloksacin je izazvao stvaranje mjehurića i erozija na zgloboj hrskavici velikih zglobova (onih koji nose tjelesnu masu). Slične promjene izazivaju i drugi lijekovi slične kemijske strukture. Takve promjene nisu uočene u pasa starijih od 6 mjeseci.

Teratološka ispitivanja u miševa i štakora, kao i ispitivanja utjecaja na fertilitet u miševa, u oralnim dozama 30 do 50 puta većim od doza predviđenih za čovjeka, nisu ukazala na teratogene ili toksične učinke na fetus. Embriotoksični učinci su uočeni kod kunića u dozama od 100 mg/kg/dan. Pripisuju se toksičnom učinku na majke, a to je nespecifični antimikrobni učinak u kunića zbog neuobičajene osjetljivosti na antibioticima izazvane promjene u crijevnoj mikroflori.

Iako se norfloksacin nije pokazao teratogenim u makaki majmuna, kod doza višestruko većih nego što su one predviđene za ljude, uočen je povećani postotak gubitaka embrija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

Povidon

Natrijev škroboglikolat, vrste A

Celuloza, mikrokristalična

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

Voda, pročišćena

Film ovojnica

Hipromeloza

Propilenglikol

Talk

Titanijev dioksid (E171)

Sunset yellow FCF (E110)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC//Al): 20 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-953945112

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. svibnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. lipnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.04.2025.