

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Nolicin 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg norfloksacina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

- sončno rumeno FCF (E110): 0,5 mg/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so oranžne, okrogle, rahlo izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Nezapleteni akutni cistitis pri ženskah, ponavljajoči se cistitis pri ženskah
Nolicin se lahko uporablja za nezapleteni akutni cistitis in ponovitev cistitisa samo, če uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za zdravljenje teh okužb, ni primerna.
- Akutna okužba sečil pri moških
- Bakterijski prostatitis
- Gonokokni uretritis in cervicitis, ki ju povzroča občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*
- Okužbe prebavil (npr. potovalna driska)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Indikacije	Dnevni odmerek	Trajanje zdravljenja
<i>Zdravljenje</i>		
nezapleteni akutni cistitis pri ženskah	2 × 400 mg	3 do 7 dni
ponovitev (relaps) cistitisa pri ženskah	2 × 400 mg	7 do 14 dni
akutna okužba sečil pri moških	2 × 400 mg	7 do 14 dni
bakterijski prostatitis	2 × 400 mg	4 do 6 tednov ali dlje
gonokokni uretritis in cervicitis, ki ju povzroča občutljiva <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	2 × 400 mg	3 do 7 dni
okužbe prebavil (npr. potovalna driska)	2 × 400 mg	do 5 dni

* Pri gonoreji lahko damo tudi enkratni odmerek 2 do 3 tablet.

Bolniki z zmanjšanim ledvičnim delovanjem

Odmerek zdravila Nolicin zmanjšamo, če je kreatininski očistek manjši od 0,33 ml/s (20 ml/min) oz.

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

serumska koncentracija kreatinina večja od 400 $\mu\text{mol/l}$ (4,5 mg/100 ml). Odmerek zmanjšamo na polovico ali podvojimo presledek med normalnimi odmerki. Bolnikom na hemodializi, ki imajo ohranjeno diurezo, odmerek prav tako zmanjšamo na polovico. Za bolnike na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) z ohranjeno diurezo je odmerek enak kot pri normalnem ledvičnem delovanju.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja izkušenj o varnosti je zdravilo Nolicin pri otrocih kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Bolnik lahko vzame tablete na tešče s tekočino, lahko pa tudi med obrokom. Ves čas zdravljenja je treba vzdrževati normalno diurezo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druga kinolonska zdravila ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje.

Otroci in mladostniki v obdobju rasti, ker ni dovolj izkušenj o uporabi v teh obdobjih in ni izključena možnost poškodb sklepnega hrustanca med rastjo.

Bolniki z anamnezo tendinitisa in/ali ruptur kite, povezanih z jemanjem fluorokinolona.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabi norfloksacina se je treba izogibati pri bolnikih, pri katerih so se v preteklosti med uporabo zdravil, ki vsebujejo kinolone ali fluorokinolone, pojavili resni neželeni učinki (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje teh bolnikov z norfloksacinom se sme uvesti le v primeru, da ni drugih možnosti zdravljenja, in po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji (glejte tudi poglavje 4.3).

Preobčutljivostne reakcije

Norfloksacin lahko povzroči resne, potencialno smrtne reakcije preobčutljivosti (anafilahtične in anafilahtoidne reakcije), lahko tudi po začetnem odmerku (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom je treba svetovati, naj prenehajo z zdravljenjem takoj, če doživijo takšne reakcije in se obrnejo na svojega zdravnika ali zdravnika nujne pomoči, ki bo sprožil ustrezne nujne ukrepe.

Uporaba pri bolnikih z epilepsijo in drugimi motnjami centralnega živčnega sistema

Bolnikom z motnjami v delovanju centralnega živčnega sistema (zlasti z epilepsijo in drugimi stanji, ki lahko sprožijo krče) dajemo norfloksacin previdno. V redkih primerih so poročali o krčih pri bolnikih, ki so prejeli norfloksacin. Norfloksacin lahko povzroči poslabšanje in poslabšanje simptomov pri bolnikih s znanimi ali z domnevnimi psihiatričnimi motnjami, halucinacijami in/ali zmedenostjo. V primeru epileptičnih napadov je treba zdravljenje z norfloksacinom prekiniti.

Dolgotrajni, onesposablajoči in potencialno ireverzibilni resni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so, neodvisno od njihove starosti in obstoječih dejavnikov tveganja, poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih neželenih učinkov, ki so vplivali na različne organske sisteme, včasih na več hkrati (mišično-skeletni sistem, živčevje, duševno zdravje in čutila). Zdravljenje z norfloksacinom je treba prenehati takoj ob prvih znakih ali simptomih kakršnih koli resnih neželenih učinkov, bolniku pa je treba svetovati, naj se posvetuje z zdravnikom, ki mu je zdravilo predpisal.

Periferna nevropatija

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so poročali o primerih senzorične ali senzorično-motorične polinevropatije, ki se je izražala kot parestezija, hipestezija, disestezija ali šibkost. Bolnikom, ki se zdravijo z norfloksacinom, je treba svetovati, da morajo pred nadaljevanjem zdravljenja obvestiti zdravnika, če se pojavijo simptomi nevropatije, npr. bolečina, žarenje, mravljinčenje, odrevenelost ali šibkost, da se prepreči razvoj potencialno ireverzibilnega stanja (glejte poglavje 4.8).

Uporaba pri bolnikih z miastenijo gravis

Norfloksacin lahko poslabša simptome boleznimi miastenija gravis, ki lahko povzroči življenjsko nevarno šibkost dihalnih mišic. V primeru znakov dihalne stiske je potrebno sprejeti ustrezne protiukrepe.

Preobčutljivost na svetlobo

Fotosenzitivnost ali preobčutljivost na svetlobo se lahko pojavi pri bolnikih, ki jemljejo norfloksacin ali druge fluorokinolone (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem se je treba izogibati daljšim obdobjem izpostavljenosti soncu in močnejši sončni svetlobi. Prav tako je med zdravljenjem potrebno prenehati z uporabo solarija. Če se pojavijo simptomi fotosenzitivnosti, je treba zdravljenje prekiniti.

Kristalurija

V primeru podaljšane zdravljenja je potrebno spremljati nastanek kristalurije. Čeprav ni pričakovati, da se bo kristalurija pojavila v normalnih pogojih pri odmerjanju 400 mg dvakrat na dan, se priporoča kot previdnostni ukrep, da se dnevnega priporočenega odmerka ne preseže. Bolnik naj bo primerno hidriran.

Uporaba pri ledvični okvari

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je treba za vsakega posameznika razmerje med tveganjem in koristjo uporabe norfloksacina skrbno pretehtati (glejte poglavje 4.2). Pri zmanjšanem ledvičnem delovanju je treba ustrezno zmanjšati odmerke, ker se norfloksacin pretežno izloča skozi ledvice.

Tendinitis ali rupturi kite

Tendinitis in ruptura kite (zlasti, a ne izključno, Ahilove tetive), včasih obojestransko, se lahko pojavita že v 48 urah po začetku zdravljenja s kinoloni in fluorokinoloni, o njih pa so poročali tudi še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Tveganje za tendinitis in rupturo kite je povečano pri starejših bolnikih, bolnikih z okvaro ledvic, bolnikih s presajenimi organi in pri tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi. Sočasni uporabi kortikosteroidov se je zato treba izogibati.

Ob prvem znaku tendinitisa (npr. boleča oteklina, vnetje) je treba zdravljenje z norfloksacinom prenehati in razmisliti o drugačnem zdravljenju. Prizadeto okončino ali okončine je treba ustrezno oskrbeti (npr. imobilizacija). Če se pojavijo znaki tendinopatije, se ne sme uporabiti kortikosteroidov.

Aortna anevrizma in disekcija ter regurgitacija/inkompetenca srčne zaklopke

V epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za aortno anevrizmo in disekcijo, zlasti pri starejših bolnikih, in za regurgitacijo aortne in mitralne zaklopke po vnosu fluorokinolonov. Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki jih včasih spremljajo zapleti v obliki rupturi (vključno s smrtnim izidom), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli srčne zaklopke (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme ali prirojene boleznimi srčne zaklopke ali pri bolnikih, ki so jim postavili diagnozo obstoječe aortne anevrizme in/ali aortne disekcije ali boleznimi srčne zaklopke, ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ali stanj, ki so predispozicija

- tako za aortno anevrizmo in disekcijo kot za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. boleznimi vezivnega tkiva, kot so Marfanov sindrom ali Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerjev sindrom, Behçetova bolezen, hipertenzija, revmatoidni artritis) ali dodatno
- za aortno anevrizmo in disekcijo (npr. vaskularne boleznimi, kot so Takayasujev arteritis ali velikocelični arteritis ali znana ateroskleroza ali Sjögrenov sindrom) ali dodatno

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. infektivni endokarditis), se smejo zato fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter razmisleku o drugih možnostih zdravljenja.
- Tveganje za aortno anevrizmo in disekcijo ter njuno rupturo se lahko poveča tudi pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s sistemskimi kortikosteroidi.
- Ob nenadni bolečini v trebuhu, hrbtu ali prsnem košu se bolnikom priporoča, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom na urgentnem oddelku.
- Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč v primeru akutne dispneje, novega pojava palpitacij srca ali razvoja edema trebuha ali spodnjih okončin.

Srčne bolezni

Fluorokinolone, vključno z norfloksacinom, je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, kot so:

- prirojeni sindrom dolgega intervala QT,
- sočasno jemanje zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (npr. antiaritmikov razreda IA in III, tricikličnih antidepresivov, makrolidov, antipsihotikov),
- nekorigirano elektrolitsko ravnovesje (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija),
- srčne bolezni (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt, bradikardija)

Starejši bolniki in ženske so lahko bolj občutljivi na zdravila, ki podaljšajo interval QT. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost pri uporabi fluorokinolonov, vključno z norfloksacinom (glejte poglavja 4.2, 4.5, 4.8 in 4.9).

Disglikemija

Kot pri drugih kinolonih so tudi pri norfloksacinu poročali o spremembah vrednosti glukoze v krvi, kar vključuje tako hipoglikemijo kot hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8), običajno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so se sočasno zdravili s peroralnimi antidiabetiki (npr. glibenklamid) ali z insulinom. Poročali so o primerih hipoglikemične kome. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je priporočljivo skrbno spremljanje vrednosti glukoze v krvi.

Motnje vida

Če se pojavijo motnje vida ali kakršne koli očesne spremembe, mora bolnik takoj obiskati oftalmologa.

Pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze

Pri bolnikih z latentnim ali dejanskim pomanjkanjem glukoze-6-fosfat-dehidrogenaze, so ob sočasnem jemanju norfloksacina možne hemolitične reakcije.

Pseudomembranski kolitis

Če se med zdravljenjem z norfloksacinom ali po njem pojavi huda in trdovratna driska, so ti simptomi lahko povezani z zelo redkim pseudomembranskim kolitisom, ki nastane zaradi jemanja antibiotikov. V takih primerih je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in pričeti z ustreznim zdravljenjem bolnika (npr. vankomicin, 4 x 250 mg peroralno). Uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko, je kontraindicirana.

Holestatski hepatitis

Bolnikom je treba svetovati, naj prenehajo z zdravljenjem in se obrnejo na svojega zdravnika, če se pojavijo znaki in simptomi jetrne bolezni, kot so anoreksija, zlatenica, temni urin, srbenje ali napet trebuh.

Sončno rumeno FCF (E110)

Zdravilo Nolicin vsebuje azo barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Teofilin, ciklosporin

Pri sočasnem jemanju norfloksacina in teofilina ali ciklosporina se njuna koncentracija v serumu poveča, zato priporočamo merjenje njunih koncentracij v serumu.

Varfarin

Pri sočasnem zdravljenju z norfloksacinom in s peroralnimi antikoagulanti (varfarinom) se poveča njihov terapevtski učinek. Med zdravljenjem z norfloksacinom se čas strjevanja krvi podaljša, zato je v primeru operacije potreben nadzor strjevanja krvi.

Probenecid

Probenecid zmanjša izločanje norfloksacina v urinu, vendar ne vpliva na njegovo koncentracijo v serumu.

Norfloxacin zavira CYP 1A2, kar lahko povzroči interakcije z drugimi zdravili, ki jih presnavlja ta encim.

Didanozin

Didanozina se ne sme uporabljati sočasno z norfloksacinom ali v dveh urah pred ali po uporabi norfloksacina, ker vpliva na njegovo absorpcijo in povzroča nižje vrednosti norfloksacina v serumu in urinu.

Kofein

Pokazalo se je, da kinoloni in tudi norfloksacin zavirajo presnovo kofeina. To lahko povzroči zakasnjeno izločanje in podaljšan razpolovni čas kofeina v plazmi. Med zdravljenjem z norfloksacinom se je potrebno, kadar je to mogoče, izogibati zaužitju zdravil, ki vsebujejo kofein (npr. nekaterih analgetikov).

Mleko in jogurt (tekoči mlečni izdelki), antacidi in sukralfat zmanjšajo absorpcijo norfloksacina. Bolniki naj vzamejo zdravilo Nolicin eno uro pred mlečnim obrokom ali dve uri po njem.

Pri sočasnem jemanju norfloksacina in zdravil, ki vsebujejo železo, aluminij, bizmut, magnezij, kalcij ali cink, nastajajo veliki kompleksi (kinolon metal), ki se ne absorbirajo. Antacide, sukralfat in zdravila, ki vsebujejo te elemente, naj bolniki vzamejo dve uri po zaužitju zdravila Nolicin.

Fenbufen

Na osnovi študij na živalih sočasna uporaba kinolonov in fenbufena lahko povzroči epileptične napade. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi kinolonov in fenbufena.

Pri sočasnem jemanju kinolonov in kortikosteroidov se lahko poveča tveganje za tendinitis ali rupturo kit.

Pri sočasnem jemanju norfloksacina in antidiabetičnih zdravil (sulfonilsečnine) poročajo o povečanem delovanju slednjih.

Pri sočasnem jemanju nitrofurantoina se zmanjša učinek obeh zdravil.

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zdravila, ki podaljšujejo QT interval

Tako kot druge fluorokinolone je treba tudi norfloksacin uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (npr. antiaritmike razreda IA ali III, triciklične antidepresivi, makrolide, antipsihotike) (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost jemanja zdravila med nosečnostjo ni ugotovljena. Jemanje med nosečnostjo je upravičeno v nujnih primerih, kadar je pričakovana korist za mater večja od tveganja za otroka.

Dojenje

Varnost jemanja zdravila med dojenjem ni ugotovljena. Med zdravljenjem naj matere ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nolicin blago ali zmerno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kinoloni lahko, sicer redko, povzročijo konvulzije, zato jih bolnikom s konvulzijami v anamnezi ne dajemo. Zdravilo Nolicin zelo redko povzroči neželene učinke, kot sta glavobol in omotica, ki pa lahko zmanjšata sposobnost hitrega reagiranja, posebno če bolnik zdravilo jemlje z alkoholom. Zdravnik in farmacevt sta bolnika dolžna opozoriti, naj se izogiba vožnji avtomobila, upravljanju strojev in drugih nevarnih aktivnosti, dokler ne ugotovi, kako zdravilo vpliva nanj.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Nolicin, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

Infekcijske in parazitske bolezni

- redki: vaginalna kandidiaza

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- občasni: eozinofilija, levkopenija, neutropenija, trombocitopenija, podaljšanje protrombinskega časa
- redki: hemolitična anemija*

*Po navadi v povezavi s pomanjkanjem glukoze-6-fosfat-dehidrogenaze.

Bolezni imunskega sistema

- redki: anafilaksija
- neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije)

Presnovne in prehranske motnje

- neznana pogostnost: hipoglikemična koma (glejte poglavje 4.4)

1.3.1	Norfloxacín
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

*Psihiatrične motnje**

- redki: spremembe razpoloženja, zmedenost, strah, halucinacije, depresija, nemir, razdražljivost, euforija, dezorientiranost, psihične motnje in psihotične reakcije.

*Bolezni živčevja**

- občasni: glavobol, omotičnost, zaspanost
- zelo redki: parestezija, nespečnost, motnje spanja, polineuropatija vključno s Guillain-Barré-ovim sindromom, krči.

*Očesne bolezni**

- redki: motnje vida, povečano solzenje

*Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta**

- redki: tinitus

*Srčne bolezni***

- neznana pogostnost: tahikardija, ventrikularna aritmija in torsades de pointes (predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT), podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.9)

*Žilne bolezni***

- redki: petehije in hemoragične papule z vaskulitisom

Bolezni prebavil

- občasni: bolečine v trebuhu in krči, zgaga, slabost, driska
- redki: bruhanje, anoreksija, psevdomembranski kolitis, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- pogosti: holestatski hepatitis, hepatitis
- neznana pogostnost: zlatenica

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: izpuščaji
- redki: reakcije na koži, ekfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza (Lyell-ov sindrom), multiformni eritem (Stevens-Johnsonov sindrom), fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4.), srbenje, urtikarija, angioedem

Simptomi fotosenzitivnosti so bili opaženi pri bolnikih, ki bili so med zdravljenjem s kinolonskimi antibiotiki izpostavljeni soncu ali močnejši sončni svetlobi (fototoksične reakcije, fotosenzitivnost z vezikulacijo, rdčino in oteklino kože); (glejte poglavje 4.4).

*Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

- občasni: rabdomioliza
- redki: tendinitis, tendosinovitis, bolečine v mišicah in/ali sklepov, vnetje sklepov
- zelo redki: ruptura kite (npr. Ahilove tetive), navadno v kombinaciji z drugimi škodljivimi dejavniki, poslabšanje simptomov miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)

Bolezni sečil

- občasni: kristalurija
- redki: intersticijski nefritis

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

- redki: utrujenost

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Preiskave

- občasni: povišanje vrednosti transaminaz, alkalne fosfataze in laktatne dehidrogenaze (LDH), zmanjšana vrednost hematokrita

*V povezavi z uporabo kinolonov ali fluorokinolonov, v nekaterih primerih neodvisno od obstoječih dejavnikov tveganja, so poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih resnih neželenih učinkov zdravila, ki so vplivali na različne organske sisteme in čutila, včasih na več hkrati (vključno z učinki, kot so tendonitis, ruptura kite, artralgiya, bolečine v okončinah, težave pri hoji, nevropatije, povezane s parestezijo, depresija, utrujenost, motnje spomina, motnje spanja ter okvara sluha, vida, okusa in vonja) (glejte poglavje 4.4).

** Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki jih včasih spremljajo zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnim izidom), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli srčne zaklopke (glejte poglavje 4.4).

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki lahko povzročijo predvsem slabost, bruhanje, drisko, v hujših primerih pa tudi omotico, utrujenost, zmedenost in krče.

Pri zaužitju velikega števila tablet izperemo želodec in bolnika skrbno nadzorujemo ter uvedemo simptomatsko zdravljenje. Za vzdrževanje primerne diureze je zelo pomembna dobra hidracija. Zaradi možnosti podaljšanja intervala QT je potreben elektrokardiografski nadzor (EKG).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, fluorokinoloni, oznaka ATC: J01MA06.

Norfloksacin je uroantiseptik in se ne uporablja za zdravljenje sistemskih okužb. Deluje na aerobne, po Gramu negativne mikroorganizme in tudi na nekatere po Gramu pozitivne mikroorganizme. Protimikrobna učinkovitost se zmanjša z znižanjem pH in ob veliki koncentraciji magnezijevih ionov.

Pregled MIC₉₀ za mikroorganizme, ki povzročajo okužbe, ki jih najpogosteje zdravimo z

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

norfloksacinom

Bakterije	MIC ₉₀ (µg/ml)
večina enterobakterij*	0,015–2
<i>Serratia marcescens</i>	3,1
<i>Providencia stuarti</i>	3,1
<i>Salmonella spp.</i>	< 1
<i>Shigella spp.</i>	< 1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	< 1
<i>Vibrio cholerae</i>	< 1
<i>Campylobacter jejuni</i>	< 1
<i>Haemophilus influenzae</i>	< 0,1
<i>Neisseria meningitidis</i>	< 0,06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	< 0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	< 0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1–3,1

* *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.*

Druge vrste psevdomonasa in *Acinetobacter spp.* so manj občutljive za norfloksacin. Manj občutljivi (občutljivost zelo niha) so tudi stafilokoki in streptokoki (MIC₉₀ je med 1 in 32 µg/ml). Norfloksacin skorajda ne učinkuje na večino klinično pomembnih anaerobnih bakterij. Deluje le na nekatere seve *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* in *Veillonella spp.* Mikobakterije, mikoplazma, klamidije in ureaplazma so malo občutljive za norfloksacin.

Mehanizem delovanja

Delovanje norfloksacina temelji na preprečevanju sinteze DNK v bakterijski celici. Glavni učinek je zaviranje encima DNK-giraze (topoizomeraza II). Dosedanje raziskave kažejo, da giraza cepi verigo DNK in takrat se tvori kompleks med razcepljeno verigo DNK, kinolonom in girazo. Nastali kompleks onemogoča spajanje verige DNK in spreminja njeno prostorsko karakteristiko. Taka DNK pa ne opravlja več normalne funkcije. V nadaljnji fazi se DNK razgradi na manjše dele. Protimikrobni učinek kinolonov je bolj povezan s tvorbo kompleksa kot z enostavnim zaviranjem giraze.

Odpornost, ki bi jo povzročila spontana mutacija, je redka. Pri enterobakterijah je pojav odpornosti redek, pogostejši je pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa* in sevih stafilokokov, odpornih proti meticilinu. Odpornost se ne prenaša s plazmidi, ampak je posledica kromosomskih mutacij bakterijske DNK-giraze. Med norfloksacinom in drugimi fluorokinoloni lahko pride do navzkrižne odpornosti. Sevi, odporni proti nalidiksinski in pipemidinski kislini, so občutljivi za norfloksacin.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Norfloksacin se hitro absorbira iz prebavil. Po peroralnem dajanju so plazemske koncentracije pri zdravih prostovoljcih največje po eni do dveh urah. Absorpcija iz prebavil ni popolna, absorbira se le 30- do 40-odstotkov peroralnega odmerka. Stanje dinamičnega ravnotežja nastopi v dveh dneh.

Porazdelitev

Okoli 15 % norfloksacina se veže na plazemske beljakovine. Majhna stopnja vezanja na beljakovine omogoča njegovo dobro in hitro prodiranje v tkiva in telesne tekočine.

Koncentracije norfloksacina v različnih tkivih

Tkivo ali tekočina	Koncentracija
ledvični parenhim	7,3 µg/g
prostata	2,5 µg/g
stena sečnega mehurja	3,0 µg/g
semenska tekočina	2,7 µg/ml

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

testisi	1,6 µg/g
maternični vrat	3,0 µg/g
jajčniki	1,9 µg/g
vagina	4,3 µg/g
žolč	6,9 µg/ml

Norfloksacin po peroralnem dajanju (50 mg/kg) prehaja skozi placentarno bariero in dosega v plodovem tkivu koncentracije, ki ustrezajo približno 10 % koncentracije v materinem serumu. Po odmerku 400 mg norfloksacina 2-krat na dan so koncentracije v ledvicah od 3,9 do 16,2 µg/g in znatno (100- do 300-krat) presegajo koncentracije v krvi; največje koncentracije norfloksacina v seču po odmerku 400 mg se pojavijo po 2 urah in znašajo okoli 478 µg/ml; koncentracije v prostati so manjše (0,7–4,7 µg/g), vendar večje kot v krvi. V žolču in v skupnem žolčnem izvodu so koncentracije norfloksacina od 0,15 do 4,5 µg/g oziroma od 0,4 do 4 µg/g in za 3- do 7-krat presegajo koncentracije v krvi. Velike koncentracije so tudi v jetrih. Po enkratnem 400-miligramskem odmerku koncentracije v vagini in uterusu 2- do 3-krat presegajo krvne koncentracije. Koncentracije v sputumu, tonzilah, ovarijih in steni žolčnika so podobne kot v krvi ali neznatno manjše. Največje koncentracije norfloksacina v seču so za večino povzročiteljev urinarnih okužb približno 100-krat večje od MIC₉₀. Tudi koncentracije v blatu znatno presegajo vrednosti MIC₉₀ za številne črevesne patogene mikroorganizme.

Biotransformacija

V organizmu laboratorijskih živali in človeka se norfloksacin presnovi le v omejenem obsegu. Pri človeku se v nespremenjeni obliki izloči 80 % norfloksacina. Presnova norfloksacina poteka v jetrih, in sicer na končnem dušiku na piperazinskem obroču. Glavni presnovek je oksoderivat. Nadaljnji presnovki, kot so amino-, acetil-, formil- in 2-aminoetilamino derivati kinolonskega obroča, se pri človeku pojavljajo v manjšem obsegu.

Izločanje

Norfloksacin se iz organizma izloča s sečem, žolčem in blatom. Biološki razpolovni čas je tri do štiri ure.

24 ur po peroralnem odmerku 100 mg do 800 mg se s sečem izloči 33 do 39 % odmerka; pri večjem odmerku (1600 mg) pa 47,8 %, od tega je 5 do 8 % presnovljenega.

Izločanje norfloksacina poteka z glomerulno filtracijo in s tubulno sekrecijo.

Norfloksacin se v manjši meri izloča tudi z žolčem (2 do 3 %).

Z blatom se izloči več kot 30 % peroralnega odmerka norfloksacina.

Pri zmanjšanem ledvičnem delovanju so spremembe farmakokinetike norfloksacina odvisne od stopnje poškodbe. Kljub takšnim spremembam farmakokinetike, kot so podaljšan čas doseganja največjih koncentracij, podaljšana biološka razpolovna doba in podaljšano izločanje, so v sečilih velike koncentracije norfloksacina, ki omogočajo učinkovito zdravljenje okužb.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije akutne toksičnosti so pokazale majhno toksičnost norfloksacina pri laboratorijskih živalih. Peroralna LD₅₀ za miši, podgane in pse je bila več kot 2 g/kg telesne mase. Intraperitonealna LD₅₀ za miši je bila 0,789 g/kg telesne mase za samce in 1,175 g/kg telesne mase za samice, za podgane pa 0,769 g/kg telesne mase za samce in 1,295 g/kg telesne mase za samice. Intravenska LD₅₀ za miši je bila 0,220 g/kg telesne mase za samce in 0,237 g/kg telesne mase za samice, za podgane pa 0,270 g/kg telesne mase za samce in 0,245 g/kg telesne mase za samice. Intramuskularna LD₅₀ za miši je bila 0,470 g/kg telesne mase za samce in 0,480 g/kg telesne mase za samice, za podgane pa več kot 0,5 g/kg, medtem ko je bila subkutana LD₅₀ več kot 1,5 g/kg telesne mase za samce in samice. Pri miših in podganah po peroralnem in subkutanem dajanju norfloksacina niso zaznali toksičnih znakov in poginov. Piloerekcijo, nenaravno telesno držo, težko gibanje po intraperitonealni aplikaciji ter

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

tonične krče mišic in sedacijo po intravenskem dajanju so zaznali pri miših in podganah. Razlike med spoloma so se pokazale po intraperitonealnem dajanju: samci miši in podgan so bili bolj občutljivi kot samice.

Študije toksičnosti po večkratnem dajanju na podganah, psih in opicah so pokazale majhno toksičnost norfloksacina. Ledvične poškodbe so ugotovili po večkratnem dajanju velikih odmerkov. Pri podganah in psih se je pri velikih odmerkih pojavila kristalurija, če je bil pH seča 6 in več. Pri mladih živalih so pri dolgotrajnem dajanju opazili poškodbe sklepnega hrustanca.

Študije reprodukcije niso pokazale vpliva norfloksacina na fertilitnost in razmnoževanje. Norfloksacin nima teratogenega učinka, embriotoksični učinek pa se pojavlja le pri materah, ki so pri velikih odmerkih norfloksacina kazale znake toksičnosti. Vpliva na peri- in postnatalni razvoj mladičev niso ugotovili.

Norfloksacin ni pokazal mutagenega učinka. V dolgotrajnih študijah na laboratorijskih živalih niso ugotovili kancerogenega učinka norfloksacina.

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

povidon (E1201)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)
prečiščena voda

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
sončno rumeno FCF (E110)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 20 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01120/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 2. 7. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 12. 2020