

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nolicin® 400 mg film tablete
INN: norfloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 400 mg norfloksacina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna film tableta sadrži 0,5 mg boje Sunset yellow FCF (E110).

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, blago bikonveksne, narandžaste film tablete, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Norfloksacin je hinolonski antibiotik širokog antibakterijskog spektra, indikovano za lečenje:

- komplikovanih infekcija urinarnog trakta (izuzev komplikovanog pijelonefritisa)
 - komplikovanog akutnog cistitisa
 - nekomplikovanog akutnog cistitisa
- Kod nekomplikovanog akutnog cistitisa norfloksacin treba koristiti samo kada nije moguće koristiti druge antibakterijske lekove koji se obično preporučuju za lečenje ovih infekcija.
- bakterijskog prostatitisa.

Treba uzeti u obzir zvanične lokalne smernice (npr. nacionalne preporuke) o odgovarajućoj upotrebi antibiotika.

Osetljivost bakterija, uzročnika infekcije, na terapiju treba ispitati (ako je moguće), iako se terapija može otpočeti pre nego što rezultati budu dostupni.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Nolicin treba uzimati sa čašom vode najmanje jedan sat pre ili dva sata nakon unosa obroka ili mleka i mlečnih proizvoda. Multivitamini, proizvodi koji sadrže gvožđe ili cink, antacidi koji sadrže magnezijum i aluminijum, sukralfati ili proizvodi koji sadrže didanozin ne smeju se uzimati 2 sata nakon unosa norfloksacina.

Treba ispitati osetljivost uzročnika infekcije na norfloksacin. Međutim, terapija se može započeti i pre nego što ovi rezultati budu dostupni.

Dijagnoza	Doziranje	Trajanje terapije
Nekomplikovane infekcije donjeg dela urinarnog trakta (npr. cistitis)*	400 mg dva puta dnevno	3 dana
Infekcije urinarnog trakta	400 mg dva puta dnevno	7-10 dana

* Ispitivanja na preko 600 pacijenata pokazala su efikasnost i podnošljivost norfloksacina u trodnevnoj terapiji nekomplikovanih infekcija urinarnog trakta.

** Ako se postigne odgovarajuća supresija u prve četiri nedelje terapije, doza leka se može smanjiti na 400 mg jednom dnevno.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Norfloksacin je pogodan za lečenje pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata čiji je klirens kreatinina bio manji od 30 mL/min/1,73 m², ali kojima nije bila potrebna hemodijaliza, poluvreme eliminacije norfloksacina iz plazme je bilo približno 8 sati. Klinička ispitivanja su pokazala da nije bilo razlike u srednjoj vrednosti poluvremena eliminacije norfloksacina kod pacijenta sa klirensom kreatinina manjim od 10 mL/min/1,73 m², u poređenju sa pacijentima sa klirensom kreatinina od 10-30 mL/min/1,73 m². Zbog toga se za ove pacijente preporučuje doza od jedne tablete od 400 mg jednom dnevno. Sa ovim doziranjem, koncentracije u odgovarajućim telesnim tkivima ili telesnim tečnostima prevazilaze MIC (minimalna inhibitorna koncentracija) vrednosti za najveći broj patogena osetljivih na norfloksacin.

Upotreba kod starijih osoba

Farmakokinetičke studije su pokazale da nema značajnih razlika u odnosu na upotrebu leka kod mladih pacijenata, osim neznatnog produžetka poluvremena eliminacije. Ako ne postoji oštećenje funkcije bubrega, nije potrebno prilagođavati dozu. Ograničena klinička ispitivanja su pokazala da je podnošljivost norfloksacina dobra.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu i na bilo koji sastojak ovog leka ili na bilo koji hemijski srodan hinolonski antibakterijski lek (videti odeljak 6.1).
- Lek Nolicin je kontraindikovano kod prepubertetske dece i adolescenata koji rastu.
- Lek Nolicin je kontraindikovano kod pacijenata koji su ranije imali tendinitis ili rupturu tetiva, povezane sa lečenjem fluorohinolonima (videti odeljke 4.4 i 4.8).
- Trudnoća, sumnja na trudnoću i dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotrebu norfloksacina treba izbegavati kod pacijenata koji su u prošlosti imali teške neželjene reakcije kada su koristili lekove koji sadrže hinolone ili fluorohinolone (videti odeljak 4.8). Lečenje ovih pacijenata norfloksacinom treba započeti samo u odsustvu alternativnih mogućnosti lečenja i nakon pažljive procene odnosa korist/rizik (videti i odeljak 4.3).

Pacijenti sa epilepsijom i drugim poremećajima CNS-a

Kao i druge lekove iz ove grupe, lek Nolicin ne treba primenjivati kod pacijenata sa konvulzijama u anamnezi ili poznatim faktorima predispozicije za konvulzije, osim ako to klinički nije neophodno. Retko je zabeležena pojava konvulzija pri primeni norfloksacina.

Reakcije preosetljivosti

Norfloksacin može dovesti do ozbiljnih, potencijalno fatalnih reakcija preosetljivosti (anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija) koje se mogu javiti nakon primene jedne doze (videti odeljak 4.8). Pacijente treba posavetovati da odmah prekinu sa lečenjem ukoliko budu primetili neku reakciju ovog tipa i da o tome odmah obaveste svog lekara ili lekara hitne pomoći kako bi se što pre preduzele hitne mere.

Poremećaji čula vida

Ukoliko dođe do slabljenja vida ili se jave bilo kakvi problemi sa očima, odmah treba konsultovati oftalmologa.

Fotosenzitivnost

Primećene su fotosenzitivne reakcije kod pacijenata koji su se preterano izlagali sunčevoj svetlosti dok su uzimali neke od lekova iz ove grupe. Treba izbegavati preterano izlaganje sunčevoj svetlosti. Ako dođe do fotosenzitivnosti, terapiju treba prekinuti.

Primena u slučaju oštećenja bubrežne funkcije

Kod određenih pacijenata sa ozbiljnom insuficijencijom bubrega potrebno je pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika prilikom primene norfloksacina (videti odeljak 4.2). Koncentracija norfloksacina u urinu može biti smanjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije, jer se norfloksacin pretežno izlučuje preko bubrega.

Kristalurija

U slučaju dužeg lečenja, neophodno je praćenje pojave kristalurije. Iako se ne očekuje pojava kristalurije u normalnim uslovima, u dozi od 400 mg dva puta dnevno, iz predostrožnosti preporučenu dnevnu dozu ne bi trebalo prekoračiti i potrebno je obezbediti dovoljan unos tečnosti kako bi se održao odgovarajući status hidriranosti, kao i odgovarajuće izlučivanje urina.

Produžene, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne teške neželjene reakcije na lek

Veoma retki slučajevi produženih (do nekoliko meseci ili godina), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih teških neželjenih reakcija na lek koje utiču na različite, ponekad i na više sistema u telu (mišićnoskeletni, nervni, psihijatrijski i čula) prijavljeni su kod pacijenata koji su upotrebljavali hinolone i fluorohinolone, nezavisno od starosti i već postojećih faktora rizika. Upotrebu norfloksacina treba odmah prekinuti nakon prvih znakova ili simptoma bilo koje teške neželjene reakcije i pacijente treba savetovati da se za pomoć obrate svom lekaru.

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i ruptura tetive (naročito, ali ne i isključivo se odnosi na Ahilovu tetivu), ponekad bilateralni, mogu se pojaviti već u prvih 48 sati terapije sa hinolonima i fluorohinolonima a prijavljeno je da se javljaju čak i do nekoliko meseci nakon prekida terapije. Rizik od tendinitisa i rupture tetiva povećan je kod starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenjem bubrega, pacijenata sa transplantiranim čvrstim organima i kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima. Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu kortikosteroida.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolno oticanje, inflamacija), treba prekinuti lečenje norfloksacinom i razmotriti alternativnu terapiju. Zahvaćeni ekstremitet treba tretirati na odgovarajući način (npr. imobilizacija). Kortikosteroidi se ne smeju koristiti u slučaju pojave znakova tendinopatije.

Deficit glukoza-6- fosfat dehidrogenaze

Retko su zabeležene hemolitičke reakcije kod pacijenata sa latentnim ili postojećim nedostatkom aktivnosti glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze koji su uzimali hinolonske antibakterijske lekove, uključujući norfloksacin (videti odeljak 4.8 „Neželjena dejstva“).

Primena kod pacijenata sa mijastenijom gravis

Hinoloni, uključujući norfloksacin, mogu da pogoršaju znake mijastenije gravis i da dovedu do slabljenja respiratornih mišića koje je opasno po život. Hinolone, uključujući i lek Nolicin, treba oprezno koristiti kod pacijenata koji imaju mijasteniju gravis (videti odeljak 4.8 „Neželjena dejstva“). Ukoliko dođe do pojave respiratornih tegoba, potrebno je odmah preduzeti odgovarajuće mere zaštite.

Pseudomembranozni kolitis

Pojava teške i neprekidne dijareje tokom ili nakon primenjene terapije može biti znak veoma retkog pseudomembranoznog kolitisa. U takvim slučajevima, lečenje se mora odmah obustaviti i započeti odgovarajuća terapija (npr. vankomicin, 4 x 250 mg, oralna primena). Lekovi koji usporavaju peristaltiku creva su kontraindikovani.

Holestatski hepatitis

Često je zabeležena veza između pojave holestatskog hepatitisa i primene norfloksacina (videti odeljak 4.8).

Pacijente treba posavetovati da odmah obustave terapiju i obrate se lekaru ukoliko se budu javili simptomi bolesti jetre poput anoreksije, žutice, prebojenog urina, pruritusa ili osetljivosti abdomena na dodir.

Periferna neuropatija

Slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije koji rezultuju parestezijom, hipoestezijom, dizestezijom ili slabošću, prijavljeni su kod pacijenata koji su uzimali hinolone i fluorohinolone. Pacijente koji se leče norfloksacinom treba savetovati da obaveste svog lekara pre nastavka terapije ako se kod njih jave simptomi neuropatije kao što su bol, osećaj žarenja, bockanje, utnulost ili slabost, kako bi se sprečila pojava potencijalno ireverzibilnog stanja (videti odeljak 4.8).

Kardiološki poremećaji

Fluorohinolone, uključujući i lek Nolicin, treba oprezno koristiti kod pacijenta sa poznatim faktorima rizika za produženje QT intervala, kao što su na primer:

- urođeni sindrom produženog QT intervala
- istovremena primena lekova za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. antiaritmici klase IA ili klase III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici)
- nekorigovana elektrolitna neravnoteža (npr. hipokalemija, hipomagnezija)
- kardiološka oboljenja (npr. srčana insuficijencija, infarkt miokarda, bradikardija).

Stariji pacijenti i žene mogu biti osetljiviji na produžetak QT intervala, koji je izazvan primenom nekih lekova. Dakle, treba biti oprezan prilikom korišćenja fluorohinolona, uključujući norfloksacin, kod ovih populacija (videti odeljak 4.2 *Upotreba kod starijih osoba*, odeljak 4.5, 4.8 i 4.9).

Aneurizma i disekcija aorte

U epidemiološkim studijama prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte nakon uzimanja fluorohinolona, posebno kod populacije starijih.

Stoga se fluorohinoloni smeju primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa aneurizmom u porodičnoj anamnezi, ili kod pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovana aneurizma i/ili disekcija aorte, ili kod kojih postoje drugi faktori rizika ili stanja sa predispozicijom za aneurizmu i disekciju aorte (npr. *Marfan*-ov sindrom, vaskularni oblik *Ehlers-Danlos*-ovog sindroma, *Takayasu*-ov arteritis, arteritis džinovskih ćelija arterija, *Behçet*-ova bolest, hipertenzija, ateroskleroza).

Pacijentima treba savetovati da se u slučaju iznenadnog bola u predelu abdomena, grudi ili leđa odmah obrate lekaru u hitnoj medicinskoj službi.

Disglikemija

Kao i kod primene ostalih hinolona, prijavljivani su poremećaji glikemije, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju (videti odeljak 4.8), i to kod pacijenata sa dijabetesom koji su na terapiji oralnim antidijabeticima (npr. uzimaju glibenklamid) ili su na insulinu. Zabeleženi su i slučajevi hipoglikemijske kome. Zato se kod pacijenata sa dijabetesom preporučuje pažljivo praćenje glikemije.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Nolicin sadrži boju susnet yellow FCF (E110). Mogu se javiti alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena probenecida ne utiče na koncentraciju norfloksacina u serumu, ali je urinarna ekskrecija leka umanjena,

Kao i sa drugim antibakterijskim lekovima, *in vitro* je dokazan antagonizam između norfloksacina i nitrofurantoina. Zbog toga, treba izbegavati istovremenu primenu norfloksacina i nitrofurantoina.

U pojedinim slučajevima, primećena su neželjena dejstva uzrokovana teofilinom tokom istovremene primene teofilina i norfloksacina. Iz tog razloga, neophodno je praćenje serumskih koncentracija teofilina i po potrebi redukcija doze teofilina.

Zabeležena je povišena koncentracija ciklosporina u serumu pri istovremenoj primeni sa norfloksacinom. Treba pratiti koncentraciju ciklosporina u serumu tokom istovremene primene norfloksacina i primeniti odgovarajuće prilagođavanje doze ciklosporina kada se ova dva leka primenjuju zajedno.

Hinoloni, uključujući i norfloksacin, mogu da pojačaju dejstvo antikoagulansa varfarina ili njegovih derivata, tako što istiskuju značajne količine ovog leka sa mesta vezivanja za albumine u serumu. Kada se ne može izbeći istovremena primena ovih lekova, treba sprovesti merenja protrombinskog vremena ili druge odgovarajuće testove koagulacije.

Interakcija polivalentnih katjona iz raznih preparata koji sadrže gvožđe/antacide kao i proizvoda koji sadrže magnezijum, aluminijum, kalcijum ili cink: tokom istovremene primene norfloksacina i multivitaminskih preparata koji u svom sastavu sadrže kalcijum ili preparata koji sadrže gvožđe ili cink, antacide ili sukralafat, resorpcija norfloksacina je smanjena. Posledično, norfloksacin bi trebalo primenjivati bilo 1-2 sata pre ili najmanje 4 sata nakon upotrebe ovih preparata. Ovo ograničenje se ne odnosi na antacide iz grupe blokatora H₂ receptora.

Proizvodi koji se koriste u tečnoj oralnoj ishrani ili mlečni proizvodi (mleko ili mlečni proizvodi, kao što je jogurt), smanjuju resorpciju norfloksacina. Posledično, norfloksacin bi trebalo primenjivati bilo 1-2 sata pre ili najmanje 4 sata nakon upotrebe ovih proizvoda. Pojedini hinoloni, uključujući norfloksacin, utiču na metabolizam kofeina. Ovo može dovesti do odloženog izlučivanja i produženog polu-vremena kofeina u plazmi. Ovo treba uzeti u obzir prilikom konzumiranja kafe i lekova koji u svom sastavu sadrže kofein. Podaci na životinjama su pokazali da hinoloni u kombinaciji sa fenbufenom mogu da dovedu do konvulzija. Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu hinolona i fenbufena.

Lekovi za koje se zna da produžavaju QT interval

Lek Nolicin, kao i druge hinolone, treba oprezno koristiti kod pacijenata koji primaju lekove za koje je poznato da mogu da dovedu do produžetka QT intervala (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklični antidepressivi, antipsihotici, makrolidi) (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

U ispitivanjima na životinjama nisu pronađeni dokazi teratogenog ili mutagenog dejstva norfloksacina.

Embriotoksičnost, kao posledica toksičnosti kod majke, primećena je nakon velikih doza kod zečeva.

Primećen je gubitak embriona kod makaki majmuna, ali bez bilo kakvih teratogenih dejstava. Značaj ovih otkrića za upotrebu kod ljudi nije sa sigurnošću utvrđen.

Nije utvrđena bezbednost upotrebe norfloksacina kod trudnica, međutim, kao i sa drugim hinolonima, dokazano je da norfloksacin uzrokuje oštećenje zglobne hrskavice kod nezrelih životinja i zbog toga se lek Nolicin ne sme upotrebljavati tokom trudnoće.

Nema dovoljno iskustva sa primenom norfloksacina kod žena za vreme trudnoće i dojenja. Norfloksacin se može naći u amniotskoj tečnosti ili u pupčanoj krvi. Hinolonski antibiotici se izlučuju u majčino mleko. Iz tog razloga, norfloksacin se ne sme primenjivati tokom perioda dojenja i dojenje mora biti prekinuto ukoliko se primenjuje norfloksacin.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Nolicin može uticati na upravljanje vozilima i rukovanje mašinama ili na smanjenje sposobnosti za rad na mestima gde ne postoji bezbedno fiksiranje stopala. Ovo se posebno odnosi na početak lečenja, nakon povećanja doze, promenu leka ili prilikom kombinovanja sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Ukupna incidenca neželjenih dejstava, povezanih sa norfloksacinom, zabeležena je kod približno 5% svih pacijenata.

Klasifikacija sistema organa	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100, <1/10)	Povremeno (≥1/1,000, <1/100)	Retko (≥1/10,000, <1/1000)	Veoma retko (<1/10,000)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji endokrinog sistema						sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane						hipoglikemijska koma (videti odeljak 4.4.)
Kardiološki poremećaji						tahikardija, ventrikularna aritmija i <i>Torsades de pointes</i> (prijavljeni su pretežno kod pacijenata sa faktorima rizika za produženja QT intervala), produženi EKG QT interval (videti odeljak 4.4 i 4.9)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	leukopenija, povećanje vrednosti ALT (SGPT), AST (SGOT), eozinofilija, neutropenija	trombocitopenija, hemolitička anemija, ponekad povezana sa deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (videti odeljak 4.4)		povećane vrednosti kreatinina i uree u serumu, povećane vrednosti INR-a i tromboplastičnog vremena		
Poremećaji nervnog sistema*	glavobolja, vrtoglavica	anoreksija, poremećaj sna, polineuropatija koja uključuje <i>Guillaine-Barré</i> -ov sindrom, parestezija, (videti odeljak 4.4)				
Poremećaji oka*		epifora				
Poremećaji uha i centra		tinitus				

za ravnotežu*						
Gastrointestinalni poremećaji	nauzeja, gorušica, abdominalni bol/grčevi, dijareja	flatulacija, konstipacija, povraćanje, pankreatitis	pseudomembranozni kolitis, (videti odeljak 4.4)			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		intersticijalni nefritis	oštećenje bubrega			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kožne reakcije, uključujući i raš	fotosenzitivnost, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, ekfolijativni dermatitis, <i>erythema multiforme</i> , pruritus, urtikarija, angioedem				
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		pogoršanje mijastenije gravis, artritis, mijalgija, artralgiya (videti odeljak 4.4)	tendinitis, ruptura tetiva, obično sa udruženim faktorima rizika kao što su primena kortikosteroida, starosno doba ili dugotrajna dijaliza (videti odeljke 4.3. i 4.4)	rabdomioli za		
Vaskularni poremećaji		vaskulitis				
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	povišena telesna temperatura		anafilaktička/anafilaktoidna reakcija (videti odeljke 4.3 i 4.4.)			
Imunski poremećaji						reakcije preosetljivosti
Hepatobilijarni poremećaji		hepatitis, uključujući i porast vrednosti u testovima funkcije jetre,		nekrotizirajući hepatitis		žutica (videti odeljak 4.4)

		(videti odeljak 4.4)				
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		vaginalna kandidijaza				
Psihijatrijski poremećaji*		depresija, anksiozne reakcije/nervoza, zbunjenost, euforija, dezorijentacija, halucinacije, konfuzija i psihički poremećaji uključujući psihotične reakcije				

* Veoma retki slučajevi produženih (do nekoliko meseci ili godina), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih teških neželjenih reakcija na lek koje utiču na nekoliko, ponekad i više sistema organa i čula (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetiva, artralgiya, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane sa parestezijom, depresija, umor, oslabljeno pamćenje, poremećaji spavanja i oštećenje sluha, vida, ukusa i mirisa) prijavljeni su pri upotrebi hinolona i fluorohinolona; u nekim slučajevima bez obzira na već postojeće faktore rizika (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja mogući su gastrointestinalni poremećaji.

U slučaju predoziranja, treba sprovesti simptomatsko lečenje. Potrebno je sprovesti EKG monitoring, zbog mogućnosti produženja QT intervala.

Trebalo bi pratiti EKG.

Da bi se sprečila kristaluriya, potrebno je obezbediti konzumiranje dovoljne količine tečnosti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemska primenu; fluorohinoloni

ATC šifra: J01MA06

Mehanizam dejstva

Norfloksacin inhibira sintezu bakterijske dezoksiribonukleinske kiseline i ima baktericidno dejstvo. Na molekularnom nivou, norfloksacin ima tri mehanizma dejstva na ćelije *Escherichia coli*:

- (1) Inhibicija superspiralizacije DNK koja zavisi od ATP, reakcija koju katalizuje DNK giraza,
- (2) Inhibicija relaksacije superspiralizovane DNK,
- (3) Potpomaganje razdvajanja dvolančane DNK.

Norfloksacin ima širok spektar antibakterijskog dejstva protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih aerobnih bakterija. Atom fluora na 6. mestu povećava aktivnost protiv gram-negativnih mikroorganizama, a udeo piperazina na 7. mestu odgovoran je za aktivnost protiv bakterija vrste *Pseudomonas*.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Efikasnost norfloksacina uglavnom zavisi od odnosa C_{max} (maksimalna koncentracija u serumu): MIC, i odnosa PIK (površine ispod krive): MIC, za određene bakterije.

Mehanizam nastanka rezistencije

Glavni mehanizam nastanka rezistencije na hinolone, uključujući i norfloksacin, ostvaruje se mutacijom gena koji kodiraju DNK girazu i topoizomerazu IV, ciljna mesta dejstva hinolona. Dodatni mehanizmi rezistencije uključuju mutaciju proteina ćelijske membrane, što posledično menja propustljivost membrane i razvoj efluks pumpi.

Ne postoji unakrsna rezistencija na norfloksacin i strukturno nesrodne antibakterijske lekove kao što su penicilini, cefalosporini, tetraciklini, makrolidi, aminociklitoli i sulfonamidi, 2,4 diaminopirimidini ili njihove kombinacije (npr. kotrimoksazol).

Granične vrednosti (breakpoints)

EUCAST definisane granične vrednosti, klinički ustanovljene testovima MIC osetljivosti, a koje razdvajaju osetljive (S) mikroorganizme od rezistentnih (R), su:

Enterobacteriaceae: S < 0,5 mcg/mL, R > 1 mcg/mL.

Za *Neisseria gonorrhoeae* i ostale vrste bakterija, MIC granična vrednost nije definisana.

Osetljivost

Prevalenca rezistencije može varirati geografski i vremenski za izabrane vrste, a lokalne informacije o rezistenciji su poželjne, posebno kada se radi o lečenju teških infekcija. Date informacije su samo približne smernice o verovatnoći da li će mikroorganizmi biti osetljivi na norfloksacin ili ne.

Najčešće osetljive vrste
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 problem može biti stečena rezistencija
Gram-pozitivni aerobi <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (uključujući penicilin rezistentne sojeve) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>

Gram-negativni aerobi

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

5.2. Farmakokinetički podaci

Posle oralne primene, norfloksacin se brzo resorbuje. Kod zdravih dobrovoljaca, resorbuje se najmanje 30-40% oralne doze norfloksacina. To dovodi do koncentracije u serumu od 1,5 mcg/mL, koja se dostiže približno 1 sat nakon primene doze od 400 mg.

Srednja vrednost poluvremena eliminacije u serumu je 3 do 4 sata i nije zavisna od doze.

Slede srednje vrednosti koncentracije norfloksacina u različitim telesnim tečnostima i tkivima, merene od 1 do 4 sata nakon primene dve doze od po 400 mg, osim ako nije drugačije naznačeno:

Renalni parenhim	7,3 mcg/g
Prostata	2,5 mcg/g
Semena tečnost	2,7 mcg/mL
Testisi	1,6 mcg/g
Uterus/cerviks	3,0 mcg/g
Vagina	4,3 mcg/g
Jajovod	1,9 mcg/g
Žuč	6,9 mcg/mL (nakon doze od 2 x 200 mg)

Norfloksacin se eliminiše putem metabolizma, bilijarnom ekskrecijom i renalnom ekskrecijom. Nakon pojedinačne doze od 400 mg norfloksacina, srednje vrednosti antimikrobne aktivnosti ekvivalentne su sa 278, 773 i 82 mcg norfloksacina/g fecesa koje se dostižu za 12, 24 i 48 sati, tim redosledom.

Renalna ekskrecija se vrši i putem glomerularne filtracije i putem tubularne sekrecije, o čemu svedoči i visok stepen renalnog klirensa (približno 275 mL/min). Nakon pojedinačne doze od 400 mg, koncentracija u urinu dostiže vrednost od 200 ili više mcg/mL kod zdravih dobrovoljaca i ostaje iznad 30 mcg/mL najmanje 12 sati.

Tokom prva 24 sata, 33-48% leka se može pronaći u urinu.

Norfloksacin se u urinu javlja kao norfloksacin i kao šest aktivnih metabolita sa manjom antimikrobnom aktivnošću. Više od 70% norfloksacina se eliminiše u nepromenjenom obliku. Na baktericidnu aktivnost norfloksacina ne utiče pH urina.

Vezivanje za proteine je manje od 15%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kada je norfloksacin primenjen na psima starosti od 3 do 5 meseci, u dozama četiri ili više puta većim od uobičajenih doza za upotrebu kod ljudi, doveo je do nastanka plikova i eventualne erozije zglobove hrskavice na zglobovima koji nose težinu tela. Slične promene su izazvali i drugi strukturno srodni lekovi. Psi koji su imali 6 meseci i stariji, nisu bili podložni ovim promenama.

U ispitivanjima teratogenosti na miševima i pacovima i studijama koje su ispitivale uticaj norfloksacina na fertilitet kod miševa, pri primeni oralnih doza od 30 do 50 puta većih od uobičajenih doza za upotrebu kod ljudi, nisu otkrivena teratogena, ni toksična dejstva na fetus.

Embriotoksičnost je primećena kod zečeva pri dozama od 100 mg/kg/dan.

Ona je bila sekundarna, kao posledica toksičnosti kod majke i predstavlja nespecifično antimikrobno dejstvo kod zečeva zbog neuobičajene osetljivosti na promene indukovane antibioticima u mikroflori creva.

Iako ovaj lek nije bio teratogen kod makaki majmuna, u nekoliko slučajeva pri primeni terapijskih doza u humanoj medicini primećen je povećan procenat gubitka embriona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

povidon K 25
natrijum-skrob glikolat (tip A)
celuloza, mikrokristalna (E460)
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijum-stearat
voda, prečišćena

Film tablete:

hipromeloza (E464)
talk (E553b)
titan-dioksid (E171)
boja 12000 FDC Yellow No.6 (E110)
propilenglikol (E1520)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: PVC/PVDC-aluminijumski blister sa 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija sa 2 blistera (ukupno 20 film tableta) i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Juriya Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03362-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.09.2004.

Datum poslednje obnove dozvole:28.05.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2020.