

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

URICIN<sup>®</sup>, 400 mg, film tablete  
INN: norfloksacin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 400 mg norfloksacina.  
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.  
Okrugle, bikonveksne film tablete, skoro bele boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

- nekompikovanog akutnog cistitisa. Kod nekompikovanog akutnog cistitisa lek URICIN treba koristiti samo kada nije moguće koristiti druge antibakterijske lekove koji se obično preporučuju za lečenje ovih infekcija.
- bakterijskog prostatitisa,
- epididimo-orhitisa, uključujući slučajeve prouzrokovane bakterijom *Neisseria gonorrhoeae* osetljivom na norfloksacin,
- uretritisa, uključujući slučajeve prouzrokovane bakterijom *Neisseria gonorrhoeae* osetljivom na norfloksacin,
- komplikovanih infekcija urinarnog trakta (izuzev komplikovanog pijelonefritisa),
- komplikovanog akutnog cistitisa.

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

#### 4.2. Doziranje i način primene

Lek URICIN treba uzimati sa vodom (čša 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
Nekompikovane 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 nekompikovanih infekcija urinarnog trakta.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

Norfloksacin je pogodan za lečenje pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

U ispitivanjima sa pacijentima čiji je klirens kreatinina bio manji od 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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/1,73m<sup>2</sup>, u poređenju sa pacijentima sa klirensom kreatinina od 10-30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. 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 prevazilazi MIC (minimalna inhibitorna koncentracija) vrednosti za najveći broj patogena osetljivih na norfloksacin.

#### Upotreba kod starijih osoba

Farmakokinetičke studije su pokazale da nema značajnih razlika kada se uporedi sa mlađim pacijentima, osim neznatnog produžetka poluvremena eliminacije. Ako ne postoji oštećenje bubrega, nije potrebno prilagođavati dozu. Ograničena klinička ispitivanja su pokazala da je podnošljivost norfloksacina dobra.

### **4.3. Kontraindikacije**

-Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge hinolonske lekove ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1

-Trudnoća i dojenje.

-Deca i adolescenti tokom perioda rasta, jer nema dovoljno iskustva sa upotrebom tokom ovih perioda i mogućnost oštećenja zglobne hrskavice tokom rasta se ne može isključiti.

-Pacijenti sa istorijom tendinitisa i/ili ruptur tetive povezane sa uzimanjem fluorohinolona

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Upotrebu norfloksacina treba izbegavati kod pacijenata koji su doživeli ozbiljne neželjene reakcije u prošlosti kada su koristili lekove koji sadrže hinolone ili fluorohinolone (videti odeljak 4.8). Lečenje ovih pacijenata norfloksacinom treba započeti samo u odsustvu drugih mogućnosti lečenja i nakon pažljive procene koristi/rizika (videti takođe odeljak 4.3).

Reakcije preosetljivosti

Norfloksacin može izazvati ozbiljne, potencijalno fatalne reakcije preosetljivosti (anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije), moguće čak i nakon početne doze (videti odeljak 4.8).

Pacijentima treba savetovati da odmah prekinu lečenje ako dožive takve reakcije i da kontaktiraju svog lekara ili lekara hitne pomoći koji će pokrenuti odgovarajuće hitne mere.

Upotreba kod pacijenata sa epilepsijom i drugim poremećajima centralnog nervnog sistema

Norfloksacin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajima centralnog nervnog sistema (posebno epilepsijom i drugim stanjima koja mogu izazvati konvulzije). Konvulzije su retko prijavljene kod pacijenata koji primaju norfloksacin. Norfloksacin može izazvati pogoršanje simptoma kod pacijenata sa poznatim ili sumnjivim psihijatrijskim poremećajima, halucinacijama i/ili konfuzijom. U slučaju napada, norfloksacin treba prekinuti.

### **Produžene, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne neželjene reakcije na lek**

Zabeleženi su vrlo retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava, koje zahvataju različite sisteme organa, a ponekad i više njih (mišićno-koštani sistem, nervni, mentalni i čulni) kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone, bez obzira na njihov uzrast. i već postojeće faktore rizika. Norfloksacin treba odmah prekinuti pri prvim

znacima ili simptomima bilo koje ozbiljne neželjene reakcije, a pacijentima treba savetovati da kontaktiraju svog lekara za savet.

#### Periferna neuropatija

Prijavljeni su slučajevi senzorne ili sensoromotorne polineuropatije koja se manifestuje parestezijom, hipestezijom, dizestezijom ili slabošću, kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone. Pacijente koji uzimaju norfloksacin potrebno je savetovati da obaveste svog lekara ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, pečenje, peckanje, ukočenost ili slabost, pre nego što nastave sa lečenjem, kako bi se sprečio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (videti odeljak 4.8).

#### **Miastenija gravis**

Norfloksacin može pogoršati simptome mijastenije gravis što može dovesti do po život opasne slabosti respiratornih mišića. Adekvatne kontramere treba preduzeti kod svakog znaka respiratornog distresa.

#### **Fotosenzitivnost**

Fotosenzitivnost se može javiti kod pacijenata koji uzimaju norfloksacin ili druge lekove tipa hinolona. Tokom lečenja treba izbegavati duže periode izlaganja suncu i jače sunčeve svetlosti. Na isti način treba zabraniti korišćenje solarijuma za to vreme. Lečenje treba prekinuti ako se jave simptomi fotosenzitivnosti.

#### **Kristalurija**

U slučaju produženog lečenja potrebno je pratiti pojavu kristalurije. Iako se ne očekuje da će se kristalurija pojaviti u normalnim uslovima sa režimom doziranja od 400 mg dva puta dnevno, iz predostrožnosti, ne bi trebalo prekoračiti dnevnu preporučenu dozu i treba garantovati unos dovoljne količine tečnosti kako bi se obezbedilo odgovarajuće stanje hidratacije i adekvatno izlaz urina.

#### **Oštećena funkcija bubrega**

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije, prednosti i nedostatke upotrebe tableta norfloksacina treba pažljivo odmeriti u svakom pojedinačnom slučaju (videti odeljak 4.2, Doziranje i način primene). Kako je bubrežna funkcija smanjena sa godinama, ovoj grupi pacijenata pripadaju posebno stariji. Koncentracija norfloksacina u urinu može biti smanjena ako je funkcija bubrega ozbiljno oštećena jer se eliminacija norfloksacina odvija pretežno putem bubrega.

#### **Tendinitis i ruptura tetive**

Tendinitis i ruptura tetive (posebno ali ne ograničavajući se na Ahilovu tetivu), ponekad bilateralno, mogu se ispoljiti već u roku od 48 sati od početka terapije sa hinolonima i fluorohinolonima, a u pojedinim slučajevima mogu se javiti i do nekoliko meseci nakon prekida terapije. Rizik od tendinitisa i rupture tetive je povećan kod starijih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, pacijenata koji su imali transplantaciju organa i kod onih pacijenata koji su istovremeno uzimali kortikosteroide. Prema tome, istovremenu primenu kortikosteroida treba izbegavati.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolno oticanje, zapaljenje) terapiju lekom norfloksacin treba prekinuti i razmotriti drugu terapiju. Oštećene ekstremitete treba lečiti na odgovarajući način (npr. imobilizacija). Ukoliko se javljaju znaci tendinopatije, kortikosteroidi se ne smeju primenjivati.

**Upotreba kod pacijenata sa epilepsijom i drugim poremećajima CNS** Kod pacijenata, koji primaju norfloksacin, koji imaju epilepsiju ili poremećaje centralnog nervnog sistema (posebno kod epilepsije i drugih stanja, koja mogu izazvati konvulzije) u retkim slučajevima su zabeleženi epileptični napadi. ),

Norfloksacin može dovesti do pogoršanja simptoma kod pacijenata sa poznatim ili sumnjivim psihičkim poremećajima, halucinacijama i/ili konfuzijom.

U slučaju epileptičkih napada, terapiju norfloksacinom treba odmah prekinuti.

### Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/nesposobnost srčanih zalistaka

Epidemiološke studije pokazuju povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebno kod starijih pacijenata, i regurgitacije aorte i mitralne valvule nakon uzimanja fluorohinolona. Prijavljeni su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad komplikovane rupturom (uključujući i fatalne), i regurgitacije/insuficijencije bilo kog srčanog zalistka kod pacijenata koji su primali fluorohinolone (videti odeljak 4.8).

Zbog toga, fluorohinolone treba koristiti samo nakon pažljive procene koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa pozitivnom porodičnom istorijom bolesti aneurizme ili urođene bolesti srčanih zalistaka, ili kod pacijenata sa dijagnozom već postojeće aneurizme aorte i/ili disekcije aorte ili bolesti srčanih zalistaka, ili ukoliko postoje drugi faktori rizika ili stanja koja su predisponirajuća

- za aneurizmu i disekciju aorte i regurgitaciju srčanih zalistaka/nesposobnost (npr. Poremećaj vezivnog tkiva kao što je Marfanov sindrom, *Ehlers-Danlos* sindrom, Turnerov sindrom, *Behcet*-ova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. *Takayasu* artritis ili artritis gigantskih ćelija, ili poznata ateroskleroza, ili Sjogrenov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njihove rupture takođe može biti povećan kod pacijenata koji se leče istovremeno sa sistemskim kortikosteroidima.

U slučaju iznenadnog abdominalnog bola, bola u grudima ili leđima, pacijentima treba savetovati da se odmah konsultuju sa lekarom u hitnoj pomoći.

Pacijentima treba savetovati da potraže odmah medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, novonastalog lupanja srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

### Kardiološki poremećaji

Fluorohinolone, uključujući i lek URICIN, 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 pacijentii 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, odeljak 4.8 i odeljak 4.9).

### Disglikemija

Kao i kod svih hinolona, prijavljeni su poremećaji koncentracije glukoze u krvi, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju (videti odeljak 4.8), obično kod pacijenata sa dijabetesom koji su istovremeno primali oralni hipoglikemik (npr. glibenklamid) ili insulin. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Kod pacijenata sa dijabetesom preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi.

### Poremećaji vida

Ukoliko se pojave poremećaji vida ili bilo kakve promene na očima, pacijent treba odmah da se konsultuje sa oftalmologom.

### Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Kod pacijenata sa latentnim ili stvarnim nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, moguće su hemolitičke reakcije kada se norfloksacin primenjuje istovremeno.

#### Pseudomembranozni kolitis

Ako se tokom ili nakon lečenja norfloksacinom javi teška i uporna dijareja, ovi simptomi mogu biti povezani sa veoma retkim pseudomembranoznim kolitisom izazvanim antibioticima. U takvim slučajevima, lečenje treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuće lečenje (npr. vankomicin, 4 x 250 mg oralno). Upotreba lekova koji inhibiraju peristaltiku je kontraindikovana.

#### Holestatski hepatitis

Pacijentima treba savetovati da prekinu lečenje i kontaktiraju svog lekara ako se pojave znaci i simptomi bolesti jetre, kao što su anoreksija, žutica, tamna mokraća, svrab ili nadimanje.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Norfloksacin inhibira CIP 1A2 što može dovesti do interakcije sa drugim lekovima koji se metabolišu ovim enzimom.

#### **Nitrofurantoin**

In vitro antagonizam je primećen između norfloksacina i nitrofurantoina. Stoga treba izbegavati istovremenu primenu norfloksacina i nitrofurantoina.

#### **Teofilin, ciklosporin**

Kada se norfloksacin uzima istovremeno sa teofilinom ili ciklosporinom, njihova koncentracija u serumu se povećava, stoga se preporučuje merenje njihove koncentracije u serumu.

#### **Varfarin**

Kada se norfloksacin uzima istovremeno sa oralnim antikoagulansima (varfarin), njihov terapijski efekat se povećava. Tokom lečenja norfloksacinom, vreme zgrušavanja krvi se produžava, stoga je u slučaju operacije neophodna kontrola zgrušavanja krvi.

#### **Probenecid**

Probenecid smanjuje izlučivanje norfloksacina u urin, ali ne utiče na njegovu koncentraciju u serumu.

Norfloksacin inhibira CYP 1A2, što može izazvati interakcije sa drugim lekovima koje metaboliše ovaj enzim.

#### **Didanozin**

Lekovi koji sadrže didanozin ne treba da se primenjuju istovremeno sa norfloksacinom, ili tokom dva sata od njegove primene, zato što ovi lekovi mogu da utiču na resorpciju, što dovodi do manje koncentracije norfloksacina u serumu i urinu.

#### **Kofein**

Pokazano je da hinoloni, a takođe i norfloksacin, inhibiraju metabolizam kofeina. To može dovesti do usporenog izlučivanja i produženog poluživota kofeina u plazmi. Tokom lečenja norfloksacinom, treba izbegavati unos lekova koji sadrže kofein (npr. nekih analgetika) kad god je to moguće.

Mleko i jogurt (tečni mlečni proizvodi), antacidi i sukralfat smanjuju apsorpciju norfloksacina. Pacijenti treba da uzimaju URICIN jedan sat pre ili dva sata posle obroka sa mlekom.

Kada se norfloksacin uzima istovremeno sa lekovima koji sadrže gvožđe, aluminijum, bizmut, magnezijum, kalcijum ili cink, formiraju se veliki kompleksi (hinolon metal) koji se ne apsorbuju. Antacidi, sukralfat i lekovi koji sadrže ove elemente treba uzimati dva sata nakon uzimanja leka URICIN.

### **Fenbufen**

Prema studijama na životinjama, istovremena primena fluorokinolona i fenbufena može dovesti do konvulzija. Stoga treba izbegavati istovremenu primenu kinolona i fenbufena.

Rizik od tendinitisa ili rupture tetive može se povećati kada se hinoloni koriste istovremeno sa kortikosteroidima.

Pojačani efekti potonjih su prijavljeni kada se norfloksacin koristi istovremeno sa antidijabetičnim sredstvima (sulfonilurejama).

Efekat oba leka se smanjuje kada se nitrofurantoin koristi istovremeno.

### **Lekovi za koje se zna da produžavaju QT interval**

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

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### **Trudnoća**

Bezbednost uzimanja leka tokom trudnoće nije utvrđena. Upotreba tokom trudnoće je opravdana u hitnim slučajevima kada očekivana korist za majku prevazilazi rizik za dete.

#### **Dojenje**

Bezbednost uzimanja leka tokom dojenja nije utvrđena. Majke ne treba da doje tokom lečenja.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Čak i kada se pravilno koristi, lek URICIN može da promeni reaktivnost pacijenata do te mere da je njihova sposobnost upravljanja vozilima ili mašinama smanjena, posebno na početku lečenja, pri povećanju doze ili promeni leka, kao i u kombinaciji sa alkoholom.

Fluorohinoloni, uključujući norfloksacin, mogu da dovedu do smanjenja sposobnosti pacijenta da upravlja vozilima ili mašinama zbog prolaznog gubitka vida (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da prate kako reaguju na moksifloksacin pre vožnje ili rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Učestalosti su definisane kao:

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Povremeno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),

Retko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ),

Veoma retko ( $< 1/10.000$ ),

Nepoznato (ne može se proceniti iz dostupnih podataka)

U klasifikaciji učestalosti, neželjene reakcije su prikazane po opadajućem redosledu ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih reakcija po klasi sistema organa:

Infektivne i parazitske bolesti

Retko: vaginalna kandidijaza

#### Poremećaji krvi i limfnog sistema

- Povremeno: leukopenija, neutropenija, eozinofilija, trombocitopenija, produženo protrombinsko vreme

Retko: hemolitička anemija\* ponekad povezana sa nedostatkom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze.

#### Poremećaji imunskog sistema

Retka: Reakcije preosetljivosti uključuju anafilaksu

Nepoznato: anafilaktičke reakcije

#### Poremećaji metabolizma i ishrane

Nepoznato: hipoglikemijska koma (videti odeljak 4.4).

#### Psihijatrijski poremećaji\*

- retka: promene raspoloženja, konfuzija, strah, halucinacije, depresija, nemir, razdražljivost, euforija, dezorijentacija, psihički poremećaji i psihotične reakcije

#### Poremećaji nervnog sistema

Povremeno: glavobolja, vrtoglavica i pospanost.

Veoma retko: parestezija, nesаница, poremećaji spavanja polineuropatija uključujući Guillain-Barreov sindrom, konvulzije

#### Poremećaji oka\*

Retko : poremećen vid, pojačano suzenje.

#### Poremećaji uha i labirinta\*

Retka: Tinitus

#### Kardiološki poremećaji\*\*

Nepoznate učestalosti: tahikardija, ventrikularna aritmija i *Torsades de pointes* (prijavljeni su pretežno kod pacijenata sa faktorima rizika za produženja QT intervala), produženi EKG QT interval (videti odeljak 4.4 i 4.9).

#### Vaskularne bolesti\*\*

- retka: petehije i hemoragične papule s vaskulitisom

#### Gastrointestinalni poremećaji

Povremeno: bol u stomaku i grčevi, gorušica, mučnina, dijareja

Retko: Povraćanje, anoreksija, pseudomembranozni kolitis, pankreatitis

#### Hepato-bilijarni poremećaji

- česta: holestatski hepatitis, hepatitis

- učestalost nepoznata: žutica

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip.

- retka: kožne reakcije, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), multiformni eritem (*Stevens-Johnsonov* sindrom), fotosenzitivne reakcije (videti poglavlje 4.4), svrab, urtikarija, angioedem

Simptomi fotosenzitivnosti su primećeni kod pacijenata koji su tokom lečenja hinolonskim antibioticima bili izloženi suncu ili jačoj sunčevoj svetlosti (fototoksične reakcije, fotosenzitivnost sa stvaranjem vezikula, crvenilom i oticanjem kože); (videti poglavlje 4.4).

#### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva \*

Povremeno: rabdomioliza Retko: tendinitis, tenosinovitis, bolovi u mišićima i/ili zglobovima, zapaljenje zglobova

- Veoma retko: ruptura tetive (napr. Ahilove tetive),
- obično u kombinaciji sa drugim štetnim faktorima, pogoršanje simptoma miastenije gravis (videti poglavlje 4.4)

#### Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Povremeno: kristalurija.

Retko: intersticijski nefritis

#### *Opšti poremećaji i promene na mestu primene\**

Retko: umor

#### Istrage

Često: povišenje AST, ALT alkalne fosfataze i laktat dehidrogenaze (LDH), snižena vrednost hematokrita

\*U vezi sa primenom hinolona ili fluorohinolona, u nekim slučajevima nezavisno od postojećih faktora rizika, zabeleženi su veoma retki slučajevi dugotrajnih (koji su trajali više meseci ili godina), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih dejstava leka, koji su uticali na različite organske sisteme i čula, ponekad na više njih istovremeno (uključujući dejstva kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, bolovi u ekstremitetima, problemi pri hodanju, neuropatije povezane sa parestezijom i neuralgijom, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaje spavanja, anksioznost, napade panike, depresiju i suicidalne misli), poremećaji pamćenja i koncentracije te oštećenje sluha, vida, ukusa i mirisa) (videti poglavlje 4.4).

\*\* Kod pacijenata koji su primali fluorohinolone, zabeleženi su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, koje su ponekad praćene komplikacijama u vidu rupture (uključujući i smrtni ishod), kao i slučajevi regurgitacije/inkompetencije bilo kog srčanog zaliska (videti poglavlje 4.4).

U slučaju pojave ozbiljnih neželjenih dejstava, terapiju treba prekinuti.

#### 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](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

Trenutno nema iskustva sa predoziranjem norfloksacinom.

Kod nedavnih akutnih predoziranja pacijentima treba savetovati da piju tečnosti koje sadrže kalcijum kako bi norfloksacin formirao kompleks sa kalcijumom koji se podvrgava samo minimalnoj apsorpciji iz gastrointestinalnog trakta. Pacijente treba pažljivo pratiti i, ako je potrebno, primati simptomatsko i suportivno lečenje. U slučaju predoziranja, treba sprovesti simptomatsko lečenje. Potrebno je sprovesti EKG monitoring, zbog mogućnosti produženja QT intervala. Mora se održavati odgovarajuća hidratacija.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci (ne uzimajući u obzir ATC šifru, ni farmakoterapijsku grupu)

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 deo piperazina na 7. mestu odgovoran je za aktivnost protiv bakterija vrste *Pseudomonas*.

#### Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Efikasnost norfloksacina uglavnom zavisi od odnosa C<sub>max</sub> (maksimalna koncentracija u serumu): MIC, i odnosa PIK (površine ispod krive): MIC, za određenu bakteriju.

#### 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) patogena su:

Enterobacterales (samo za nekomplikovane infekcije urinarnog trakta): S ≤ 0,5 mikrograma/mL, R >0,5 mikrogram/mL.

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

#### Osetljivost

Prevalenca stečene rezistencije može varirati geografski i vremenski za izabrane vrste, a lokalne informacije o rezistenciji su poželjne, posebno kad se radi o lečenju teških infekcija.

Date informacije su samo približne

smernice o verovatnoći da li će mikroorganizmi biti osetljivi na norfloksacin ili ne.

<b>Najčešće osetljive vrste</b>
<b>Gram-negativni aerobi</b>
<i>Aeromonas hydrophila</i>

<i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp.
<b>Vrste kod kojih stečena rezistentnost može predstavljati problem</b>
<b>Gram-pozitivni aerobi</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (uključujući sojeve koji proizvode penicilinazu) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>  <b>Gram-negativni aerobi:</b> <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. 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 mikrograma/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 mikrograma/g
Prostata	2,5 mikrograma/g
Semena tečnost	2,7 mikrograma/mL
Testisi	1,6 mikrograma/g
Uterus/cerviks	3,0 mikrograma/g
Vagina	4,3 mikrograma/g
Jajovod	1,9 mikrograma/g
Žuč	6,9 mikrograma/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 mikrograma 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 mikrograma/mL kod zdravih dobrovoljaca i ostaje iznad 30 mikrograma/mL najmanje 12 sati.

Tokom prvih 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. Preklinički 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 humanih doza, doveo je do nastanka plikova i eventualne erozije zglobne 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 humanih doza, nisu otkrivena teratogena niti toksična dejstva na fetus. Embriotoksičnost je primećena kod kunića pri dozama od 100mg/kg/dan. Ovo se javljalo sekundarno, kao posledica toksičnosti kod majke i predstavlja nespecifično antimikrobno dejstvo kod kunića zbog neuobičajene osetljivosti na promene indukovane antibioticima u mikroflori creva.

Iako ovaj lek nije bio teratogen kod makaki majmuna prilikom primene doza nekoliko puta većih od humanih terapijskih doza, primećen je povećan procenat gubitka embriona.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Sastav jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalna;  
skrob, kukuruzni;  
kopovidon VA 64;  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
magnezijum-stearat;

Sastav filma:

hidroksipropilmetilceluloza (E464)  
titan-dioksid (E171 C.I.77891);  
makrogol 6000.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nisu poznate.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC/ALU blister sa 10 film tableta.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera i Uputstvo za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

SLAVIAMED DOO BEOGRAD, Bulevar oslobođenja 97, Beograd-Voždovac

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

Broj poslednje obnove dozvole: 002750521 2024

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

Datum prve dozvole: 03.04.1997.

Datum poslednje obnove dozvole: 01.08.2025.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust 2025.