

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

□ NOLICIN

400 mg filmom obložena tableta
norfloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg norfloksacina.

Pomoćna supstanca:

- narančasto bojilo FCF (E110): 0,5 mg/tabletu

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tablete su narančaste, okrugle, lagano izbočene, s razdjelnim urezom na jednoj strani.

Tableta se može dijeliti na jednake polovine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Nekomplicirani akutni cistitis kod žena, ponavljanje (relaps) cistitisa kod žena
Kod nekompliciranog akutnog cistitisa i relapsa cistitisa, Nolicin se smije primijeniti samo kad se primjena drugog antibakterijskog lijeka koji se obično preporučuje za liječenje tih infekcija. smatra neprikladnom.
- Akutna infekcija na donjim mokraćnim organima kod muškaraca
- Bakterijski prostatitis
- Gonokokni uretritis i cervicitis čiji je uzročnik osjetljiva *Neisseria gonorrhoeae*
- Gastrointestinalne infekcije (npr. putnički proljev)

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Indikacije	Dnevna doza	Trajanje liječenja
<i>Liječenje</i>		
Nekomplicirani akutni cistitis kod žena	2 × 400 mg	3 do 7 dana
Ponavljanje (relaps) cistitisa kod žena	2 × 400 mg	7 do 14 dana
Akutna infekcija na donjim mokraćnim organima kod muškaraca	2 × 400 mg	7 do 14 dana
Bakterijski prostatitis	2 × 400 mg	4 do 6 tjedana ili dulje
Gonokokni uretritis i cervicitis čiji je uzročnik osjetljiva <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2 × 400 mg	3 do 7 dana
Gastrointestinalne infekcije (npr. putnički proljev)	2 × 400 mg	do 5 dana

* Kod gonoreje možemo također dati jednokratnu dozu 2 do 3 tablete.

Bolesnici sa smanjenom bubrežnom funkcijom

Dozu lijeka Nolicina smanjujemo ako je klirens kreatinina manji od 0,33 mL/s (20 mL/min) odnosno serumska koncentracija kreatinina veća od 400 µmol (4,5 mg/mL). Dozu smanjujemo na polovinu ili podvostručujemo razmak između normalnih doza.

Bolesnicima na hemodijalizi koji imaju očuvanu diurezu, dozu isto tako smanjujemo na polovinu. Za bolesnike na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) s očuvanom diurezom doza je jednaka kao kod normalne funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti primjene, lijek Nolicin je kod djece kontraindiciran (pogledajte poglavlje 4.3).

Način primjene

Bolesnik može uzeti tablete natašte s tekućinom, a može i tokom obroka.

Cijelo vrijeme liječenja treba održavati normalnu diurezu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na ljekovitu aktivnu supstancu, druge kinolonske lijekove ili bilo koju pomoćnu supstancu.

Trudnoća i dojenje.

Djeca i adolescenti u razdoblju rasta, budući da nema dovoljno iskustava o upotrebi u tim razdobljima i nije isključena mogućnost oštećenja zglobne hrskavice za vrijeme rasta.

Bolesnici s tendinitisom i/ili rupturom tetive u anamnezi koji su povezani s primjenom fluorokinolona.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Primjenu norfloksacina treba izbjegavati kod bolesnika kod kojih je došlo do teških nuspojava u prošlosti kad su koristili lijekove koji sadržavaju kinolone ili fluorokinolone (pogledajte poglavlje 4.8). Liječenje tih bolesnika norfloksacinom smije se uvoditi samo u nedostatku alternativnih opcija liječenja i nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika (pogledajte odjeljak 4.3).

Reakcije preosjetljivosti

Norfloksacin može uzrokovati ozbiljne, potencijalno smrtonosne reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije), ponekad nakon početne doze (pogledajte odjeljak 4.8).

Bolesnicima treba savjetovati da odmah prekinu liječenje ako se pojave takve reakcije i jave se svom ljekaru ili ljekaru hitne pomoći koji će poduzeti odgovarajuće hitne mjere.

Primjena kod bolesnika s epilepsijom i drugim poremećajima CNS-a

Lijek Nolicin dajemo oprezno bolesnicima s poremećajima u funkciji centralnog nervnog sistema (naročito s epilepsijom i drugim stanjima koja mogu izazvati grčeve). Konvulzije su u rijetkim slučajevima prijavljene kod bolesnika koji su primali norfloksacin. Norfloksacin može dovesti do egzacerbacije i pogoršanja simptoma kod pacijenata s poznatom ili suspektom psihičkom bolešću, halucinacijama i/ili konfuzijom. U slučaju konvulzivnih napadaja, liječenje norfloksacinom treba prekinuti.

Produljene, onesposobljujuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi produljenih (traju mjesecima ili godinama), onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih nuspojava koje zahvaćaju različite, ponekad višestruke tjelesne sustave (mišićnokoštani, živčani, psihički i osjetila) kod bolesnika koji primaju kinolone i fluorokinolone bez obzira na njihovu dob i preegzistentne faktore rizika. Kod prvih znakova ili simptoma neke ozbiljne nuspojave, primjenu norfloksacina treba prekinuti, a bolesnike treba upozoriti da tada potraže savjet od svog ljekara.

Periferna neuropatija

Kod bolesnika koji primaju kinolone i fluorokinolone prijavljeni su slučajevi senzorne ili senzomotoričke polineuropatije koja je rezultirala parestezijom, hipoestezijom, disestezijom ili slabošću. Bolesnike koji se liječe norfloksacinom treba savjetovati da obavijeste svojeg ljekara prije nastavljanja liječenja ukoliko se razviju simptomi neuropatije kao što su bol, žarenje, trnci, ukočenost ili slabost, kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (pogledajte odjeljak 4.8).

Primjena kod bolesnika s miastenijom gravis

Norfloksacin može izazvati egzacerbaciju simptoma miastenije gravis, što može rezultirati po život opasnom slabošću respiratornih mišića. Na bilo kakav znak respiratornog distresa potrebno je poduzeti odgovarajuće protumjere.

Fotoosjetljivost

Kod pacijenata koji uzimaju norfloksacin ili drugi fluorokinolon može se pojaviti fotosenzitivnost (pogledajte poglavlje 4.8). Tokom liječenja treba izbjegavati dulje razdoblje izloženosti na sunce i jaču sunčevu svjetlost. Na isti način tokom tog vremena treba izostaviti korištenje solarija. Liječenje treba prekinuti ukoliko se pojave simptomi fotosenzitivnosti,

Kristalurija

U slučaju produljenog liječenja potrebno je pratiti pojavu kristalurije. Budući da se kristalurija ne očekuje uz normalne uvjete s režimom doziranja od 400 mg dvaput dnevno, kao mjera opreza se ne smije premašiti dnevna preporučena doza. Potrebno je osigurati odgovarajuću hidrataciju bolesnika.

Primjena kod oštećene bubrežne funkcije

Kod bolesnika s jako oštećenom bubrežnom funkcijom, omjer rizika i koristi upotrebe norfloksacina mora se pažljivo odvagati za svakog pojedinca (pogledajte odjeljak 4.2). Kod renalne insuficijencije se doziranje mora odgovarajuće prilagoditi jer se norfloksacin pretežno izlučuje preko bubrega.

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i ruptura tetive (naročito Ahilove tetive ali nije ograničeno samo na nju), ponekad obostrano, može se pojaviti već unutar 48 sati od početka liječenja kinolonima ili fluorokinolonima. Prijavljeno je pojavljivanje čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Rizik od tendinitisa i rupture tetive je povećan kod starijih bolesnika, kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, kod bolesnika s transplantiranim solidnim organom i kod onih koji se istovremeno liječe kortikosteroidima. Zbog toga treba izbjegavati istovremenu primjenu kortikosteroida.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolno oticanje, upala), liječenje norfloksacinom treba prekinuti te razmotriti alternativno liječenje. Zahvaćeni ud(udove) treba odgovarajuće liječiti (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, kortikosteroidi se ne smiju primijeniti.

Aortna aneurizma i disekcija, i regurgitacija/nekompetentnost srčanih zalistaka

Epidemiološke studije izvještavaju o povećanom riziku aortne aneurizme i disekcije, osobito u starijih bolesnika, te regurgitacije aorte i mitralne valvule nakon uzimanja fluorokinolona.

U bolesnika koji su primali fluorokinolone prijavljeni su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad komplicirani rupturom (uključujući i one sa smrtnim ishodom), te regurgitacije/nesposobnosti bilo kojeg od srčanih zalistaka (vidjeti dio 4.8).

Stoga se kinoloni smiju primijeniti samo nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom aneurizme ili kongenitalne bolesti srčanih zalistaka ili kod bolesnika s dijagnozom preegzistentne aortne aneurizme i/ili aortne disekcije ili bolesti srčanih zalistaka te u prisutnosti drugih faktora rizika ili stanja koja su

- predisponirajuća za aortnu aneurizmu i disekciju i regurgitaciju/nekompetentnost srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao npr. Marfanov sindrom, ili Ehlers-Danlovov sindrom, Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis ili dodatno:
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. vaskularni poremećaji kao što je Takayasu artritis ili artritis divovskih stanica, ili poznata ateroskleroza ili Sjögrenov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/nesposobnost srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte te njihova ruptura također može biti povećana u bolesnika koji se istovremeno liječe sistemskim kortikosteroidima.

Bolesnicima treba savjetovati da se u slučaju iznenadne boli u abdomenu, grudnom košu ili leđima, odmah obrate ljekaru na odjelu hitne pomoći.

Bolesnike treba savjetovati da hitno potraže ljekarsku pomoć u slučaju akutne dispneje, novog početka lupanja srca ili razvoja edema trbuha ili donjih ekstremiteta.

Srčane bolesti

Fluorokinolone, uključujući norfloksacin, treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s poznatim faktorima rizika za produljenje QT-interval, kao što su:

- urođeni sindrom dugog QT-interval,
- istovremeno uzimanje lijekova za koje je poznato da produljuju QT-interval (npr. antiaritmika razreda IA i III, tricikličkih antidepresiva, makrolida, antipsihotika),
- neotklonjeni poremećaji elektrolitske ravnoteže (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija),
- srčane bolesti (npr. srčano popuštanje, infarkt miokarda, bradikardija)

Stariji bolesnici i žene mogu biti osjetljiviji na lijekove koji produljuju QT-interval. Stoga je potreban oprez kad se u toj populaciji primjenjuju fluorokinoloni, uključujući norfloksacin. (pogledajte poglavlja 4.2, 4.5, 4.8 i 4.9).

Disglikemija

Kao kod svih kinolona, prijavljeni su poremećaji glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (pogledajte poglavlje 4.8), obično kod dijabetičara koji se istovremeno liječe oralnim hipoglikemijskim lijekom (npr. glibenklamid) ili inzulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Kod dijabetičnih bolesnika preporučuje se pažljivo praćenje glukoze u krvi.

Poremećaji vida

Ako dođe do pogoršanja vida, ili se zapaze bilo kakvi efekti na oči, treba odmah kontaktirati oftamologa.

Deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Moguće su hemolitičke reakcije uz primjenu norfloksacina kod bolesnika s latentnim ili prisutnim deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

Pseudomembranozni kolitis

Pojava jakog i upornog proljeva tokom ili nakon terapije može biti dokaz za vrlo rijetko primijećeni, s antibioticima povezani pseudomembranozni kolitis. U takvim slučajevima terapija treba biti odmah prekinuta te započeto odgovarajuće liječenje (npr. vankomicin, 4 x 250 mg oralnim putem). Kontraindicirani su lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Kolestatski hepatitis

Bolesnicima treba savjetovati da prekinu liječenje i jave se svojem ljekaru ako se razviju znakovi i simptomi jetrene bolesti, kao što su anoreksija, žutica, taman urin, pruritus ili osjetljiv abdomen.

Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka

Azo bojilo E110 može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Teofilin, ciklosporin

Budući da se kod istovremenog uzimanja norfloksacina i teofilina ili ciklosporina njihova koncentracija u serumu povećava, preporučujemo mjerenje njihovih koncentracija u serumu.

Varfarin

Kod istovremenog liječenja norfloksacinom i peroralnim antikoagulansima (varfarinom), povećava se njihov terapijski učinak. Budući da je vrijeme zgrušavanja produljeno tokom liječenja norfloksacinom, u slučaju kirurškog zahvata potrebno je praćenje zgrušavanja krvi.

Probenecid

Probenecid smanjuje ekskreciju norfloksacina u mokraću, međutim ne utječe na njegovu serumsku koncentraciju.

Norfloksacin inhibira CYP 1A2, što može voditi do interakcija s drugim lijekovima koji se metaboliziraju pomoću ovog enzima.

Didanozin

Didanozin se ne smije primjenjivati istovremeno ili unutar 2 sata nakon primjene norfloksacina, budući da interferira s njegovom apsorpcijom, a što rezultira nižim razinama norfloksacina u serumu i urinu.

Kofein

Dokazano je da kinoloni, pa tako i norfloksacin inhibira metabolizam kofeina, što može rezultirati njegovom odgođenom eliminacijom i produljenim plazmatskim poluživotom. Tokom liječenja norfloksacinom, ingestiju lijekova koji sadržavaju kofein (npr. određeni analgetici) treba izbjegavati gdje god je to moguće.

Mlijeko i jogurt (tekući mliječni proizvodi), antacidi i sukralfat smanjuju apsorpciju norfloksacina. Bolesnici neka uzimaju lijek Nolicin jedan sat prije mliječnog obroka ili dva sata nakon njega.

Kod istovremenog uzimanja norfloksacina i lijekova koji sadržavaju željezo, aluminij, bizmut, magnezij, kalcij ili cink nastaju veliki kompleksi (kinolon - metal), koji se ne apsorbiraju. Antacide, sukralfat i lijekove koji sadržavaju te elemente bolesnici neka uzmu 2 sata nakon lijeka Nolicina.

Fenbufen

Sukladno ispitivanjima na životinjama, istovremena primjena fluorokinolona i fenbufena može dovesti do konvulzija. Stoga treba izbjegavati istovremenu primjenu kinolona i fenbufena

Kod istovremenog uzimanja kinolona i kortikosteroida može se povećati rizik za tendinitis ili rupturu tetiva.

Izvjestavaju i o povećanom učinku antidijabetičkih lijekova (sulfonilureje) kod istovremenog uzimanja norfloksacina.

Kod istovremenog uzimanja s nitrofurantoinom smanjuje se učinak obaju lijekova.

Lijekovi koji produljuju QT-interval

Kao i druge fluorokinolone, norfloksacin treba također primjenjivati oprezno kod bolesnika koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT-interval (npr. antiaritmike razreda IA ili III, tricikličke antidepresive, makrolide, antipsihotike) (pogledajte poglavlje 4.4).

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neškodljivost uzimanja lijeka za vrijeme trudnoće i dojenja nije utvrđena. Uzimanje tokom trudnoće je opravdano u nužnim slučajevima, kad je očekivana korist za majku veća od rizika za plod.

Dojenje

Šigurna primjena za vrijeme dojenja nije ustanovljena. Za vrijeme liječenja majke ne trebaju da doje.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

☐ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Lijek Nolicin ima blag ili umjeren utjecaj na sposobnost vožnje i upravljanje mašinama.

Budući da kinoloni mogu, doduše rijetko, uzrokovati konvulzije, ne dajemo ga bolesnicima s konvulzijama u anamnezi. Lijek Nolicin veoma rijetko uzrokuje nuspojave kao što su glavobolja i omaglica, koje mogu smanjiti sposobnost brzog reagiranja, osobito ako bolesnik uzima lijek skupa s alkoholom. Ljekar i farmaceut dužni su upozoriti bolesnika da izbjegava vožnju automobila, upravljanje strojevima i druge opasne aktivnosti, dok ne ustanovi kako lijek djeluje na njega.

4.8. Nuspojave

Nuspojave do kojih može doći tokom liječenja Nolicinom razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česte ($\geq 1/10$),
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- veoma rijetke ($< 1/10.000$), nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka)
- nepoznato (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

U razvrstavanju učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava na pojedine organske sisteme:

Infekcije i infestacije

- rijetke: vaginalna kandidijaza

Poremećaji krvi i limfnog sistema

- povremene: eozinofilija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, produljenje protrombinskog vremena
- rijetke: hemolitička anemija*

*Obično praćena deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Bolesti imunološkog sistema

- rijetke: anafilaksa
- nepoznato: reakcije preosjetljivosti

Poremećaji metabolizma i prehrane

- nepoznato: hipoglikemijska koma (pogledajte odjeljak 4.4)

*Psihijatrijske bolesti**

- rijetke: promjene raspoloženja, konfuzija, strah, halucinacije, depresija, nemir, razdražljivost, euforija, dezorijentacija, psihičke smetnje i psihotične reakcije

*Bolesti nervnog sistema**

- povremene: glavobolja, omaglica, somnolencija
- veoma rijetke: parestezija, nesanica, poremećaji spavanja, polineuropatija uključujući Guillan-Barréov sindrom, napadaji

*Bolesti oka**

- rijetke: smetnje vida, pojačana lakrimacija

*Bolesti uha i labirinta**

- rijetko: tinitus

*Srčane bolesti***

- nepoznata učestalost: tahikardija ventrikularna aritmija i torsades de pointes (prije svega kod bolesnika s faktorima rizika za produljivanje QT-intervalu), produljivanje QT-intervalu na elektrokardiogramu (pogledajte poglavlje 4.4 i 4.9)

*Vaskularne bolesti***

- rijetke: petehije i hemoragičke papule s vaskulitisom

Bolesti probavnih organa

- povremene: abdominalna bol i grčevi, žgaravica, mučnina, dijareja
- rijetke : povraćanje, anoreksija, pseudomembranozni kolitis, pankreatitis

Hepatobilijarne bolesti

- česte: kolestatski hepatitis, hepatitis
- nepoznato: žutica

Bolesti kože i supkutanog tkiva

- česte: osip
- rijetke: kožne reakcije, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), multiformni eritem (Stevens-Johnsonov sindrom), fotoosjetljivost (pogledajte poglavlje 4.4), pruritus, urtikarija, angioedem

Fotoosjetljivost je uočena kod bolesnika koji su tokom liječenja kinolonskim antibioticima izloženi suncu ili jakoj sunčevoj svjetlosti (fototoksične reakcije, fotosenzibilizacija uz vezikulaciju, crvenilo i oticanje kože) (pogledajte odjeljak 4.4).

*Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva**

- rijetke: rabdomioliza
- rijetke: tendinitis, tenosinovitis, bolovi u mišićima i/ili zglobovima, upala zglobova
- vrlo rijetke: rupture tetiva (npr. Ahilova tetiva) obično u kombinaciji s drugim štetnim faktorima, egzacerbacija simptoma miastenije gravis (pogledajte odjeljak 4.4)

Bolesti bubrega i urinarnog trakta

- manje česte: kristalurija
- rijetke: intersticijalni nefritis

*Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene**

- rijetke: umor

Pretrage

- povremene: povećana aktivnost transaminaza, alkalne fosfataze i laktat dehidrogenaze (LDH), snižena vrijednost hematokrita

*Vrlo rijetki slučajevi prolongiranih (do nekoliko mjeseci ili godina), onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava zahvaćaju nekoliko, ponekad višestruko organske sustave i osjetila (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgijska bol u ekstremitetima, poremećaj u hodu, neuropatije praćene parestezijom, depresija, umor, slabije pamćenje, poremećaji spavanja i slabiji sluh, vid, slabiji osjet okusa i mirisa) prijavljeni su u vezi s primjenom kinolona i fluorokinolona, u nekim slučajevima neovisno o preegzistentnim faktorima rizika (pogledajte poglavlje 4.4).

** U bolesnika koji su primali fluorokinolone prijavljeni su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad komplicirani rupturom (uključujući smrtonosne), te regurgitacije/nesposobnosti bilo kojeg od srčanih zalistaka (vidjeti dio 4.4).

Ako dođe do teških nuspojava, liječenje treba prekinuti.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Prevelike doze mogu uzrokovati prije svega mučninu, povraćanje, proljev, u težim slučajevima i omaglicu, umor, smušenost i grčeve.

Kod uzimanja velikog broja tableta ispiremo želudac i bolesnika brižno nadziremo te uvodimo simptomatsko liječenje. Za održavanje adekvatne diureze je veoma važna dobra hidracija. Zbog mogućnosti produljivanja QT-intervalu potreban je elektrokardiografski nadzor.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: fluorokinoloni, ATC šifra: J01MA06.

Norfloksacin je uroantiseptik i ne upotrebljava se za liječenje sustavnih infekcija. Djeluje na aerobne gram-negativne mikroorganizme i na neke gram-pozitivne mikroorganizme.

Antimikrobna djelotvornost smanjuje se snižavanjem pH i kod velike koncentracije Mg iona.

Pregled MIC₉₀ za mikroorganizme koji uzrokuju infekcije koje najčešće liječimo norfloksacinom:

Bakterije	MIC₉₀ (µg/mL)
Većina enterobakterija*	0,015–2
<i>Serratia marcescens</i>	3,1
<i>Providencia stuarti</i>	3,1
<i>Salmonella</i> ssp.	< 1
<i>Shigella</i> spp.	< 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 pseudomonasa i *Acinetobacter* spp. su manje osjetljive na norfloksacin. Također su manje osjetljivi (osjetljivost jako varira) stafilokoki i streptokoki (MIC₉₀ je između 1 i 32 µg/mL). Norfloksacin je praktično nedjelotvoran prema većini klinički značajnih anaerobnih bakterija. Djeluje samo na neke sojeve *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* i *Veillonella* spp. Mikobakterije, mikoplazma, klamidije i ureaplazma su malo osjetljive na norfloksacin.

Mehanizam djelovanja

Djelovanje norfloksacina temelji se na sprečavanju sinteze DNK u bakterijskoj stanici. Glavni učinak je inhibicija enzima DNK giraze (topoizomeraza II). Dosadašnja istraživanja pokazuju da giraza cijepa lanac DNK i tada se tvori kompleks između rascijepljenog lanca DNK, kinolona i giraze. Nastali kompleks onemogućuje spajanje lanca DNK i mijenja njenu prostornu karakteristiku. Takva DNK nema

više normalnu funkciju. U daljnjoj fazi DNK se razgrađuje na još manje dijelove. Antimikrobni učinak kinolona više je povezan s tvorbom kompleksa nego s jednostavnom inhibicijom giraze.

Otpornost uzrokovana spontanom mutacijom je rijetka. Enterobakterije rijetko razvijaju otpornost. Češće se razvije otpornost kod bakterije *Pseudomonasa auruginosa* i sojeva stafilokoka otpornih na meticilin. Otpornost se ne prenosi posredstvom plazmida. Posljedica je kromosomskih mutacija bakterijske DNK giraze. Između norfloksacina i drugih fluorokinolona može doći do nastanka križane otpornosti. Sojevi otporni na nalidiksičnu i pipemidinsku kiselinu osjetljivi su na norfloksacin.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Norfloksacin se iz probavnih organa brzo apsorbira. Nakon peroralnog davanja, najveće koncentracije kod zdravih dobrovoljaca dostižu se nakon 1 do 2 sata. Apsorpcija iz probavnih organa nije potpuna i iznosi 30 do 40 % peroralne doze. Stanje dinamičke ravnoteže nastaje kroz dva dana.

Distribucija

Oko 15 % norfloksacina se veže na bjelančevine plazme. Mali stupanj vezanja na bjelančevine omogućuje njegovo dobro i brzo prodiranje u tkiva i tjelesne tekućine.

Koncentracije norfloksacina u različitim tkivima:

Tkivo ili tekućina	Koncentracija
bubrežni parenhim	7,3 µg/g
prostata	2,5 µg/g
stijenka mokraćnog mjehura	3,0 µg/g
sjemena tekućina	2,7 µg/mL
testisi	1,6 µg/g
vrat maternice	3,0 µg/g
jajnici	1,9 µg/g
vagina	4,3 µg/g
žuč	6,9 µg/mL

Norfloksacin nakon peroralnog davanja (50 mg/kg) prelazi kroz placentarnu barijeru i dostiže u tkivu ploda koncentracije koje odgovaraju približno 10 % koncentracije u serumu majke.

Nakon doze 400 mg norfloksacina 2 puta na dan, koncentracije su u bubrezima 3,9 µg/g do 16,2 µg/g i znatno premašuju koncentracije u krvi (100 do 300 puta); najveće koncentracije norfloksacina u mokraći nakon doze 400 mg pojavljuju se nakon 2 sata i iznose oko 478 µg/mL; koncentracije u prostati (0,7 do 4,7 µg/g) su manje ali veće nego u krvi. U žuči i u zajedničkom žučnom kanalu su koncentracije norfloksacina 0,15 do 4,5 µg/g odnosno 0,4 do 4 µg/g i premašuju one u krvi za 3 do 7 puta. Velike koncentracije su i u jetri.

Nakon davanja jednokratne 400-miligramske doze, koncentracije u vagini i uterusu 2 do 3 puta premašuju krvne koncentracije. U sputumu, tonzilama, ovarijima, stijenci žučnog mjehura koncentracije su slične kao u krvi ili neznatno manje.

Najveće koncentracije norfloksacina u urinu približno su 100 puta veće od MIC₉₀ za većinu uzročnika urinarnih infekcija. Slično i koncentracije u stolici znatno premašuju vrijednosti MIC₉₀ za brojne crijevne patogene mikroorganizme.

Metabolizam

U organizmu laboratorijskih životinja i čovjeka norfloksacin se metabolizira samo u ograničenom opsegu. Kod čovjeka se 80 % norfloksacina izlučuje u nepromijenjenom obliku. Metabolizam norfloksacina vrši se u jetri, i to na terminalnom dušiku na piperazinskom prstenu. Glavni metabolit je oksoderivat. Slijedeći metaboliti kao što su amino-, acetyl-, formil- i 2-aminoetilamino derivati kinolonskog prstena pojavljuju se kod čovjeka u manjem opsegu.

Izlučivanje

Norfloksacin se izlučuje iz organizma urinom, žučju i stolicom. Biološko poluvrijeme je 3 do 4 sata. Dvadesetčetiri sata nakon peroralne doze 100 mg do 800 mg, urinom se izluči 33 do 39 % doze, a u slučaju veće doze (1600 mg) 47,8 %, od toga 5 do 8 % metaboliziranoga.

Izlučivanje norfloksacinom vrši se glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom.

Norfloksacin se izlučuje u manjoj mjeri i sa žuči (2 do 3 %).

Stolicom se izlučuje više od 30 % peroralne doze norfloksacina.

U slučaju smanjene funkcije bubrega promjene farmakokinetike norfloksacina ovisne su o stupnju oštećenja. Usprkos takvim promjenama farmakokinetike, kao što su produljeno vrijeme postizanja najvećih koncentracija, produljeno biološko poluvrijeme i produljeno izlučivanje, u mokraćnim organima su velike koncentracije norfloksacina koje omogućuju djelotvorno liječenje infekcija.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Studije akutne toksičnosti su pokazale nisku toksičnost norfloksacina kod laboratorijskih životinja. Oralna LD₅₀ za miševe, štakore i pse je bila viša od 2 g/kg tjelesne težine. Intraperitonealna LD₅₀ za miševe je bila 0.789 g/kg tjelesne težine za mužjake i 1.175 g/kg tjelesne težine za ženke, te za mužjake štakora 0.769 g/kg tjelesne težine i 1.295 g/kg tjelesne težine za ženke. Intravenozna LD₅₀ za miševe je bila 0.220 g/kg tjelesne težine za mužjake i 0.237 g/kg tjelesne težine za ženke, a za mužjake štakora 0.270 g/kg tjelesne težine i 0.245 g/kg tjelesne težine za ženke. Intramuskularna LD₅₀ za miševe je iznosila 0.470 g/kg tjelesne težine za mužjake i 0.480 g/kg tjelesne težine za ženke, a za štakore 0.5 g/kg tjelesne težine, dok je subkutana LD₅₀ bila veća od 1.5 g/kg tjelesne težine i za mužjake i ženke. Prateći oralnu i subkutanu primjenu norfloksacina kod miševa i štakora, nije bilo slučajeva toksičnosti ili smrti. I kod miševa i kod štakora, piloerekcija, povećana tjelesna težina i teškoće u kretanju su bile zabilježene prateći intraperitonealnu primjenu, i tonički mišićni spazmi i sedacija su bili zabilježeni nakon intravenozne primjene. Razlike između polova su bile evidentne nakon intraperitonealne primjene: mužjaci miševa i štakora su bili više osjetljivi nego ženke. Studije ponovljene toksičnosti nisu pokazale efekat norfloksacina na reprodukciju. Oštećenje bubrega je bilo zabilježeno nakon ponovljene primjene visokih doza. Kod štakora i pasa je bila zabilježena kristalurija sa visokim dozama ako je urin bio pH 6 ili veći. Kod mladih životinja, produžena primjena je rezultirala u oštećenjima zglobne hrskavice.

Reproduktivne studije nisu pokazale da norfloksacin ima efekat na reprodukciju. Norfloksacin nije teratogen, i bio je jedino embriotoksičan kod majki koje su pokazale visoke znake toksičnosti nakon primjene norfloksacina. Također nisu zabilježeni efekti na perinatalni i postnatalni potomaka.

Norfloksacin nije pokazao mutagene efekte. U dugotrajnim studijama na laboratorijskim životinjama, nije zabilježen kancerogeni efekat.

Učinci u nekliničkim studijama uočeni su tek na izloženosti koja se smatra dovoljno većom od maksimalne izloženosti ljudi što ukazuje na malu važnost za kliničku uporabu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete

povidon

natrij karboksimetilškrob (vrsta A)

mikrokristalična celuloza

bezvodni koloidni silicij dioksid

magnezij stearat

pročišćena voda

Film-ovojnica

hipromeloza

talk

titan dioksid (E171)

narančasto bojilo FCF (E110)

propilenglikol (E1520)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blister (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 20 filmom obloženih tableta (2 blistera po 10 tableta), u kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

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

Proizvođač gotovog lijeka

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

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125A, Sarajevo, BiH

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Datum revizije teksta
15.02.2023.