

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ NOFLOX
400 mg
filmom obložena tableta
norfloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava 400 mg norfloksacina.
Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.
Žuta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta s ravnom površinom s obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Norfloksacin je fluorohinolonski baktericidni antibiotik širokog spektra koji se koristi u liječenju sljedećih infekcija:

- nekomplikirani akutni cistitis. Norfloksacin se za nekomplikirani akutni cistitis smije primijeniti samo kada se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.
- bakterijski prostatitis
- uretritis, uključujući slučajeve uzrokovane osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
- komplicirane infekcije mokraćnog sistema (osim kompliciranog pijelonefritisa)
- komplicirani akutni cistitis

Pri liječenju antibakterijskim lijekovima treba uvažavati lokalne smjernice.
Preporučuje se testiranje osjetljivosti uzročnika na terapiju, iako se terapija može uvesti i prije nego što rezultati budu dostupni.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek treba uzeti s čašom vode najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon jela ili mlijeka. Unutar dva sata od uzimanja norfloksacina, ne smiju se uzimati multivitamini, preparati željeza ili cinka, antacidi koji sadrže magnezij i aluminij, sukralfat ili didanozin (vidjeti dio 4.5).

Dijagnoza	Doza	Trajanje liječenja
Nekomplikirane infekcije donjih dijelova mokraćnog sistema (npr. cistitis)*	400 mg dva puta na dan	3 dana
Ostale infekcije mokraćnog sistema	400 mg dva puta na dan	7-10 dana
Hronične rekurentne infekcije mokraćnog sistema **	400 mg dva puta na dan	Do 12 tjedana

*Kliničke studije u preko 600 bolesnika pokazale su učinkovitost i podnošljivost norfloksacina u trodnevnom liječenju nekomplikiranih infekcija mokraćnog sistema.

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Norfloksacin je pogodan za liječenje bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U studijama koje su provedene na bolesnicima čiji je klirens kreatinina bio manji od 30 ml/min/1,73m², a kojima nije bila potrebna hemodijaliza, vrijeme poluživota norfloksacina u plazmi bilo je oko osam sati. Kliničke studije su pokazale da nije bilo razlike u srednjem vremenu poluživota norfloksacina u plazmi u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 10 ml/min/1,73m², u usporedbi s bolesnicima čiji je klirens kreatinina bio 10-30 ml/min/1,73m². Stoga je za te bolesnike preporučena doza od 400 mg jednom na dan. Pri toj dozi, koncentracija u odgovarajućim tkivima i tjelesnim tekućinama prelazi minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za većinu patogena osjetljivih na norfloksacin.

Starije osobe

Farmakokinetičke studije su pokazale da nema značajnih razlika u usporedbi s mlađim bolesnicima, osim blagog produženja vremena poluživota. Ako je funkcija bubrega uredna nije potrebno prilagođavati dozu. Dostupni podaci iz kliničkih studija pokazali su dobru podnošljivost norfloksacina u osoba starije dobi.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na bilo koji sastojak lijeka ili kemijski srodnog hinolonskog antibiotika.
- Pojava tendinitisa ili rupture tetiva povezana s prethodnim liječenjem norfloksacinom ili drugim hinolonima.
- Trudnoća i dojenje

Norfloksacin je kontraindiciran u djece u predpubertetu i adolescenata koji još rastu.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave

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

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i/ili ruptura tetive (osobito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i nakon samo 48 sati od početka liječenja hinolonima i fluorohinolonima, a njihov je nastanak zabilježen čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih osoba, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima i onih koji se istovremeno liječe kortikosteroidima. Stoga se istodobna primjena kortikosteroida mora izbjegavati. Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) treba prekinuti liječenje norfloksacinom i razmotriti drugu mogućnost liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzomotoričke polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, disesteziju, ili slabosti u bolesnika koji su primali hinolone i fluorohinolone. Bolesnike koji se liječe norfloksacinom mora se savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog liječnika ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, pečenje, trnci, utrnulost ili slabost kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (vidjeti dio 4.8.).

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

Reakcije fotoosjetljivosti primijećene su u bolesnika koji su bili izloženi jakom sunčevom svjetlu tokom primjene nekih lijekova iz ove skupine. Stoga treba izbjegavati izlaganje intenzivnom suncu. Liječenje treba prekinuti ukoliko se pojavi fotoosjetljivost.

Hinoloni, uključujući i norfloksacin, mogu izazvati pogoršanje mijastenije gravis i dovesti do životno ugrožavajuće slabosti respiratornih mišića. Potreban je oprez kod primjene hinolona, uključujući norfloksacin, u bolesnika s mijastenijom gravis (vidjeti dio 4.8.).

Rijetko su u bolesnika s latentnim ili postojećim nedostatkom gukoza-6-fosfat dehidrogenaze tokom primjene hinolonskih antibiotika uključujući i norfloksacin zabilježene hemolitičke reakcije.

Srčani poremećaji

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

- prirođeno produženje QT intervala
- istodobna primjena lijekova s poznatim rizikom produženja QT intervala (antiaritmici skupine IA i III, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici)
- nekorrigirani poremećaj elektrolita (hipokalemija, hipomagnezija)
- srčana bolest (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, bradikardija).

Stariji bolesnici i žene mogu biti osjetljiviji na lijekove koji produžuju QTc interval. Stoga je nužan oprez pri primjeni fluorohinolona, uključujući norfloksacin, u ovim populacijama.

(Vidjeti djelove 4.2 *Starije osobe*, 4.5, 4.8, 4.9).

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

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

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

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

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

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

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

Pseudomembranozni kolitis je zabilježen s primjenom gotovo svih antibakterijskih lijekova, pa tako i norfloksacina, a može biti od blagog do životno ugrožavajućeg tijeka. Stoga je važno misliti na to u bolesnika kod kojih se pojavi proljev nakon primjene antibiotika. Studije pokazuju da je primarni uzrok kolitisa uzrokovanog antibioticima toksin koji producira *Clostridium difficile*.

Ukoliko postoji sumnja ili se potvrdi CDAD (bolest vezana uz *Clostridium difficile*), primjenu antibiotika treba prekinuti. Potrebno je osigurati unos tekućine, ravnotežu elektrolita, te uvesti nadoknadu proteina i antibiotsko liječenje *C. difficile* te ako je potrebno napraviti i kiruršku procjenu pacijenta.

Kao i drugi hinoloni, norfloksacin je izazvao artropatiju u nezrelih životinja. Sigurnost primjene norfloksacina u djece nije adekvatno ispitana stoga je njegova primjena kontraindicirana u djece u predpubertetu i adolescenata koji rastu.

Ako se pojave poremećaji vida, ili bilo kakve promjene na očima, bolesnik se mora odmah posavjetovati s oftalmologom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Norfloksacin, kao i drugi fluorohinoloni, mora se primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove s poznatim rizikom produženja QT intervala (antiaritmički skupine IA i III, triciklički antidepressivi, makrolidi, antipsihotici) (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena probenecida ne utiče na koncentraciju norfloksacina u serumu, ali se smanjuje urinarna ekskrecija lijeka.

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

Hinoloni, uključujući i norfloksacin, pokazali su *in vitro* inhibiciju enzima CYP1A2. Istodobna primjena lijekova koji se metaboliziraju putem CYP1A2 (npr. kofein, klopazapin, ropinirol, teofilin, tizadin) mogu rezultirati povišenim vrijednostima tih lijekova, s mogućim rizikom povećane toksičnosti. Bolesnici koji uzimaju konkomitantnu terapiju lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP1A2 moraju biti pažljivo nadzirani.

Vezano na spomenutu interakciju treba razmotriti sljedeće:

- monitoriranje razine teofilina u plazmi te po potrebi prilagođavanje doze
- dozu klopazapina ili ropinirola po potrebi prilagoditi u bolesnika koji uzimaju te lijekove ukoliko je liječenje norfloksacinom započeto ili prekinuto
- istodobna primjena tizanidina i norfloksacina nije preporučena.

Zabilježena je povišena koncentracija ciklosporina s istovremenom primjenom norfloksacina. Treba pratiti razinu ciklosporina u serumu te dozu po potrebi prilagoditi.

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

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

Multivitamine, preparate željeza ili cinka, antacide ili sukralfat ne preporučuje se davati istovremeno ili unutar dva sata od primjene norfloksacina jer mogu ometati apsorpciju norfloksacina, što može rezultirati s nižom koncentracijom u serumu i urinu.

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

Istodobna primjena nesteroidnog protuupalnog lijeka (NSAIL) s hinolonom, uključujući i norfloksacin, može povećati rizik od stimulacije SŽS-a i pojave konvulzija. Stoga norfloksacin treba primjenjivati s oprezom u pojedinaca koji istovremeno uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove.

Podaci iz studija na životinjama pokazali su da hinoloni u kombinaciji s fenbufenom mogu dovesti do konvulzija. Stoga treba izbjegavati istovremenu primjenu hinolona i fenbufena.

4.6. Trudnoća i dojenje

Studije na životinjama nisu pokazale teratogenost ili mutagenost norfloksacina. Embriotoksičnost kao posljedica materinske toksičnosti primijećena je nakon primjene velikih doza u zečeva. Gubitak zametaka uočen je u makaki majmuna no bez teratogenog učinka. Nije poznato imaju li ovi podaci kliničko značenje.

Sigurna primjena norfloksacina u trudnica nije utvrđena. Kao i drugi hinoloni, i norfloksacin uzrokuje artropatiju u nezrelih životinja te stoga njegova primjena tokom trudnoće nije preporučena. Nije poznato izlučuje li se norfloksacin u majčinom mlijeku, pa se primjena u dojilja ne preporučuje.

4.7. Utjecaj norfloksacina na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

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

Norfloksacin može uzrokovati omaglicu i glavobolju, stoga bolesnici moraju biti svjesni svoje reakcije na norfloksacin prije nego što počnu voziti, upravljati strojevima ili obavljati radnje koje zahtijevaju mentalnu budnost i koordinaciju

4.8. Nuspojave

U klasifikaciji nuspojava korištene su sljedeće kategorije učestalosti:

- vrlo često ($\geq 10\%$)
- često ($\geq 1\%$ i $< 10\%$)
- manje često ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$)
- rijetko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$)
- vrlo rijetko ($< 0,01\%$), uključujući i pojedinačne slučajeve
- nepoznato: na temelju dostupnih podataka nemoguće je odrediti učestalost nuspojave.

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

Neželjeni učinci prema učestalosti u pojedinim organskim sistemima:

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Manje često: eozinofilija, leukopenija, neutropenija

Rijetko: trombocitopenija

Vrlo rijetko, uključujući pojedinačne slučajeve: hemolitička anemija, agranulocitoza.

Poremećaji živčanog sistema *

Manje često: glavobolja, vrtoglavica, parestezije

Rijetko: umor, tremor, ataksija

Vrlo rijetko, uključujući pojedinačne slučajeve: polineuropatije (i Guillaine-Barreov sindrom), grčevi, mioklonus.

Psihijatrijski poremećaji *

Manje često: depresija

Rijetko: umor

Vrlo rijetko, uključujući pojedinačne slučajeve: pospanost, nesanica, uznemirenost, smušenost, nemir, razdražljivost, euforija, strah, halucinacije, psihotične reakcije.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: smanjen apetit.

Srčani poremećaji **

Nepoznato: ventrikularne aritmije, torsades de pointes (uglavnom prijavljeno kod bolesnika s rizičnim faktorima za produženje QT intervala), produženje QT intervala vidljivo na EKG-u (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9).

Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja

Rijetko: dispneja.

Poremećaji probavnog sistema

Često: mučnina

Manje često: povraćanje, bolovi i grčevi u trbuhu, žgaravica, proljev

Vrlo rijetko, uključujući pojedinačne slučajeve: pseudomembranozni kolitis.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: pankreatitis, hepatitis, uključujući i kolestatsku žuticu.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: svrbež, osip, koprivnjača

Rijetko: fotosenzitivne reakcije

Vrlo rijetko, uključujući pojedinačne slučajeve: petehije, papule, hemoragijske bule, multiformni eksudativni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Rijetko: bolovi u zglobovima, bolovi u mišićima

Vrlo rijetko, uključujući pojedinačne slučajeve: tendinitis (najčešće ahilotendinitis), ruptura tetiva, upala zglobova, pogoršanje mijastenije gravis.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Vrlo rijetko: intersticijski nefritis, smetnje funkcije bubrega.

Poremećaji imunološkog sistema

Vrlo rijetko, uključujući pojedinačne slučajeve: reakcije preosjetljivosti, anafilaksija, angioedem, vaskulitis.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Manje često: vaginalna kandidijaza.

Poremećaji oka *

Vrlo rijetko: smetnje vida, epifora.

Poremećaji uha i labirinta *

Vrlo rijetko, uključujući pojedinačne slučajeve: prolazni gubitak sluha, tinitus.

Pretrage

Manje često: povišene vrijednosti ALT, AST, alkalne fosfataze

Rijetko: povećana vrijednost bilirubina, kreatinina i ureje u serumu

Vrlo rijetko uključujući pojedinačne slučajeve: povišena vrijednost kreatinin kinaze (CK).

* Vezano na primjenu hinolona i fluorohinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite klase organskih sistema i osjetila, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgijski bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom, parestezijom i neuralgijom, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući, poremećaji spavanja, anksioznost, napade panike, depresiju i suicidalne misli), poremećaj pamćenja i koncentracije, oštećenje sluha, vida, osjeta okusa i mirisa), u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4.).

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, 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 korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Trenutno nema dostupnih podataka o predoziranju.

U slučaju akutnog predoziranja, treba isprazniti želudac induciranjem povraćanja ili ispiranjem želuca, a bolesnika treba pažljivo nadzirati te primijeniti simptomatske mjere liječenja. Potrebno je osigurati adekvatnu hidraciju bolesnika. Zbog mogućnosti produženja QT intervala mora se provoditi praćenje EKG-a.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Fluorohinoloni

ATC oznaka: J01MA06

Mehanizam djelovanja

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

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

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

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Učinkovitost je uglavnom ovisna o odnosu vršne koncentracije u serumu u odnosu na minimalne inhibitorne koncentracije za patogen te odnosu površine ispod krivulje naspram MIK-u patogena.

Mehanizam nastanka rezistencije

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

Ne postoji križna rezistencija između norfloksacina i strukturno nesrodnih antibakterijskih lijekova, kao što su penicilini, cefalosporini, tetraciklini, makrolidi, aminociklitoli i sulfonamidi, 2,4-diaminopiridini ili kombinacije (npr. kotrimoksazol).

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

Entero-bacteriaceae S<0.5 mcg/ml, R>1 mcg/ml

Za *Neisseria gonorrhoeae* i bakterije druge vrste MIC nije definiran.

Osjetljivost

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

Obično osjetljivi sojevi:
Gram negativni aerobi:
<i>Aeromonas hydrophilia</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Shigella</i> spp.
Sojevi kod kojih je moguća stečena osjetljivost:
Gram pozitivni aerobi:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (including penicillinase-producing strains)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Gram negativni aerobi:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>

5.2. Farmakokinetička svojstva Apsorpcija

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

Raspodjela

Norfloksacin se distribuira u razna tkiva. Vezivanje za bjelančevine plazme je manje od 15%. Dolje su prikazane srednje koncentracije norfloksacina u raznim tekućinama i tkivima mjerene 1 do 4 sata nakon primjene dvostruke doze od 400 mg (ili drugačije, ako je naznačeno):

Renalni parenhim	7.3 mcg/g
Prostata	2.5 mcg/g
Sjemena tekućina	2.7 mcg/ml
Testis	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 2 x 200 mg doze).

Biotransformacija

U urinu se mogu naći norfloksacin i šest njegovih metabolita koji imaju manju antimikrobnu aktivnost. Nepromijenjeni lijek čini preko 70% ukupno izlučenog norfloksacina. Njegova baktericidna aktivnost nije ovisna o pH urina.

Eliminacija

Norfloksacin se metabolizira te izlučuje putem bilijarne i renalne ekskrecije. Nakon doze od 400 mg norfloksacina prema antimikrobnoj aktivnosti izmjereno je 278, 773 i 82 mcg norfloksacina/g fecesa, nakon 12, 24 i 48 sati. Renalna ekskrecija događa se putem glomerularne filtracije i ukupne tubularne sekrecije, što se vidi kroz visoku stopu renalnog klirensa (oko 275 ml/min). Nakon jednostruke doze od 400 mg, postiže se koncentracija u urinu od 200 ili više mcg/ml u zdravih dobrovoljaca i ostaje iznad 30 mcg/ml najmanje 12 sati. U prvih 24 sata, 33-48% lijeka se pojavi u urinu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Tabletna jezgra:

Celuloza, mikrokristalična

Natrijev škroboglikolat, vrste A

Natrijev laurilsulfat
Povidon
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Talk
Magnezijev stearat

Film ovojnica:

Hipromeloza
Propilenglikol
Dietilftalat
Talk
Boja titanijev dioksid (E171)
Boja quinoline yellow (E104)

6.2. Inkompatibilnosti
Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti
3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Čuvati pri temperaturi do 25°C, zaštićeno od vlage i svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)
20 (2x10) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

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

6.7. Režim izdavanja
Lijek se izdaje uz ljekarski recept, u apoteci.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo, BiH
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-2493/21 od 28.10.2021. godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA : 13.03.2025.

