

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nolicin 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține norfloxacină 400 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

- sunset yellow FCF S (E110): 0,5 mg/comprimat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimatele sunt de culoare oranj, rotunde, puțin biconvexe, cu incizie pe una din fețe. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Cistita acută necomplicată
- În cistita acută necomplicată, norfloxacină trebuie utilizată numai atunci când se consideră neadekvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt frecvent recomandate pentru tratamentul acestor infecții,
- Infecții complicate ale tractului urinar (cu excepția pielonefritei complicate),- Infecție acută de tract urinar.
- Prostatita bacteriană,
- Uretrita și cervicita gonococică determinată de *Neisseria gonorrhoeae* sensibilă.
- Infecții ale tractului gastro-intestinal (de exemplu, diareea călătorilor).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Indicații	Doza zilnică	Durata tratamentului
<i>Tratament</i>		
Cistită acută necomplicată	2 × 400 mg	3 - 7 zile
Infecții complicate de tract urinar (cu excepția pielonefritei complicate)	2 × 400 mg	7 - 12 zile*
Infecție acută de tract urinar	2 × 400 mg	7 - 10 zile*
Prostatita bacteriană	2 × 400 mg	4 săptămâni
Uretrita și cervicita gonococică determinată <i>Neisseria onorrhoeae</i> sensibilă***	1 × 800 mg	1 zi (priză unică)
Infecțiile tractului gastro-intestinal (de exemplu diareea călătorilor)	2 × 400 mg	Până la 5 zile

*Simptomele care însoțesc infecțiile tractului urinar, ca senzația de arsură la urinare sau febra și durerile regresează după doar 1 sau 2 zile. Cu toate acestea, durata recomandată a tratamentului trebuie urmată în totalitate.

** dacă succesul terapeutic adecvat este atins în primele săptămâni, doza poate fi redusă până la un comprimat pe zi.

*** în gonoree se administrează 2 comprimate în priză unică.

Pacienți cu insuficiență renală

Dozele de Nolicin vor fi reduse dacă clearance-ul creatininei este sub 0,33 ml/s (20 ml/min) și/sau creatininemia peste 400 μmol/l (4,5 mg/100 ml). Dozele vor fi reduse în jumătate sau intervalul dintre doze va fi dublat.

Pacienții sub hemodializă, cu diureză prezentă, vor primi, de asemenea, jumătate din doza recomandată.

Pacienții cu dializă peritoneală cronică (DPC) cu diureză prezentă vor primi aceeași doză ca și cei cu funcție renală normală.

Pacienți vârstnici

Studiile de farmacocinetică nu au furnizat dovezi ale diferențelor farmacocineticii norfloxacinii la pacienții vârstnici, cu excepția unei ușoare prelungiri a timpului de înjumătățire. În absența insuficienței renale, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Datorită lipsei datelor de siguranță, Nolicin este contraindicat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Comprimatele pot fi administrate pe stomacul gol, cu puțin lichid sau în timpul mesei.

În timpul tratamentului trebuie menținută o diureză normală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la norfloxacină, alte chinolone sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Norfloxacină este contraindicată la pacienții cu antecedente de tendinită și/sau ruptură de tendon determinate de administrarea fluorochinolonei (vezi pct. 4.4. și 4.8).
- Norfloxacină nu trebuie utilizată în sarcină și în perioada de alăptare.
- Copii și adolescenți, datorită lipsei experienței de utilizare a medicamentului la aceste grupe de pacienți, precum și datorită faptului că posibilitatea lezării cartilajelor articulare pe parcursul creșterii nu poate fi exclusă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea norfloxacinii trebuie evitată la pacienții care au prezentat reacții adverse grave în trecut, atunci când s'au utilizat chinolone sau produse care conțin fluorochinolone (vezi pct 4.8).

Tratamentul acestor pacienți cu norfloxacină trebuie inițiat numai în absența unor opțiuni alternative de tratament și după evaluarea atentă a raportului beneficiu / risc (vezi și pct 4.3).

Reacții de hipersensibilitate

Norfloxacină poate provoca reacții de hipersensibilitate grave, potențial letale (reacții anafilactice și anafilactoidice), ocazional după administrarea primei doze (vezi pct.4.8).

Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat tratamentul în cazul în care se confruntă cu astfel de reacții și să contacteze medicul sau un medic de urgență, care vor iniția măsuri de urgență corespunzătoare.

Fotosensibilitate

Fotosensibilitatea poate să apară la pacienții care au administrat comprimate cu conținut de norfloxacină sau alte medicamente de tip chinolonă. Expunerea excesivă la lumina directă a soarelui și utilizarea băilor de soare trebuie evitată în timpul tratamentului. Dacă apare fotosensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt.

Utilizarea în insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală severă raportul risc/beneficiu a utilizării norfloxacinii trebuie evaluat atent pentru fiecare pacient în parte (vezi pct. 4.2). Concentrația urinară a norfloxacinii poate fi redusă la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece norfloxacina este excretată predominant prin rinichi.

Cristalurie

În cazul tratamentului prelungit trebuie monitorizată apariția cristaluriei. În timp ce apariția cristaluriei nu este anticipată în condiții normale, la regimul de administrare 400 mg de 2 ori pe zi, ca măsură de precauție, nu trebuie depășită doza zilnică recomandată ar trebui asigurată o hidratare adecvată a pacientului.

Miastenia gravis

Norfloxacina poate agrava simptomele miasteniei gravis, care ar putea duce la slăbiciunea mușchilor respiratorii, care pune viața în pericol. La apariția oricăror semne de detresă respiratorie se recomandă luarea măsurilor adecvate.

Reacții adverse grave prelungite la medicamente, cu dezabilități potențial ireversibile

Cazuri foarte rare de reacții adverse severe prelungite (care au continuat luni sau ani) cu dezabilități potențial ireversibile și, care au afectat diferite sisteme, uneori multiple, ale corpului (musculo-scheletic, nervos, psihiatric și a organelor de simț) au fost raportate la pacienții care au primit chinolone și fluoroquinolone indiferent de vârsta lor și factorii de risc preexistent. Norfloxacina trebuie întreruptă imediat la primele semne sau simptome ale oricăror reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să contacteze medicul curant pentru recomandări.

Tendinită și/sau ruptură de tendon

Tendinită și rupturi ale tendonului (în special, dar fără a se limita la tendonul lui Achilles), uneori bilaterale, pot apărea încă din primele 48 de ore de la începerea tratamentului cu chinolone și fluoroquinolone, au fost raportate chiar și până la câteva luni după întreruperea tratamentului. Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală,

pacienții cu transplanturi de organe solide și cei tratați concomitent cu corticosteroizi. De aceea, administrarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată.

La primul semn de tendinită (de exemplu, edem dureros, inflamație), tratamentul cu norfloxacină trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Membrul sau membrele afectate trebuie tratate corespunzător (de exemplu, imobilizarea). Corticosteroizii nu trebuie utilizați dacă apar semne de tendinopatie.

Utilizarea la pacienții cu epilepsie și alte tulburări ale sistemului nervos central

Norfloxacina trebuie utilizată numai în caz de necesitate clinică extremă la pacienții cu epilepsie sau tulburări cunoscute care scad pragul convulsiv. Convulsiile au fost raportate în cazuri rare la pacienții tratați cu norfloxacină. Norfloxacina poate conduce la exacerbarea și agravarea simptomelor la pacienții cu tulburări psihice, halucinații și/sau confuzie cunoscute sau suspectate. În caz de crize convulsive tratamentul cu norfloxacină trebuie întrerupt.

Neuropatie periferică

Au fost raportate cazuri de polineuropatie senzorială sau senzorio-motorie care au avut ca rezultat parestezii, hipoestezie, dizestezie sau slăbiciune la pacienții care au primit chinolone și fluoroquinolone. Pacienții tratați cu norfloxacină trebuie sfătuiți să-și informeze medicul înainte de a continua tratamentul, dacă se dezvoltă simptome de neuropatie cum ar fi durere, arsură, furnicături, amorțeli și / sau slăbiciune, pentru a împiedica dezvoltarea unei stări potențial ireversibile

Tulburări cardiace

Se recomandă precauție la utilizarea fluorochinolonelor, incluzând norfloxacină, la pacienții cu factor de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT ce includ, de exemplu:

- sindromul de QT prelungit congenital,
- utilizare concomitentă a medicamentelor cu potențial cunoscut de prelungire a intervalului QT (de exemplu, antiaritmice de clasa IA și III, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice),
- dezechilibru electrolic necorectat (de exemplu, hipokaliemie, hipomagnezemie),
- boală cardiacă (de exemplu, insuficiență cardiacă, infarct de miocard, bradicardie).

Pacienții vârstnici și femeile pot fi mai sensibili la acțiunea medicamentelor care prelungesc intervalul QT. Prin urmare, se recomandă precauție la utilizarea fluorochinolonelor, inclusiv norfloxacină la această populație de pacienți (vezi pct. 4.2, 4.5, 4.8 și 4.9).

Anevrismul aortic și disecția

Studiile epidemiologice raportează un risc crescut de anevrism aortic și disecție după administrarea de fluoroquinolone, în special la populația în vârstă. Prin urmare, fluorochinolonele trebuie utilizate numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente familiale pozitive de boală aneuristică sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic preexistent și / sau disecție aortică sau în prezența la alți factori sau condiții de risc care predispun la anevrism aortic și la disecție (de exemplu, sindromul Marfan, sindromul vascular Ehlers-Danlos, artera Takayasu, arterita cu celule gigante, boala Behcet, hipertensiunea arterială, ateroscleroza diagnosticată).

În cazul durerii abdominale, toracice sau dureri de spate, pacienții trebuie sfătuiți să consulte imediat un medic dintr-un departament de urgență.

Colită pseudomembranoasă

Apariția diareii severe și persistente în timpul sau după terapie poate fi o dovadă a colitei pseudomembranoase, observate foarte rar. În astfel de cazuri tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie instituită terapie adecvată (de exemplu, vancomicină 4 x 250 mg pe cale orală).

Medicamente care inhibă peristaltismul intestinal sunt contraindicate.

Hepatită colestatică

Hepatita colestatică este frecvent raportată cu referire la tratamentul cu norfloxacină (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să contacteze medicul dacă apar semne și simptome de boală hepatică, cum sunt anorexie, icter, urină închisă la culoare, prurit sau sensibilitate abdominală.

Tulburări de vedere

În cazul în care apare afectarea vederii sau apar orice alte efecte la nivel ocular, trebuie consultat medicul oftalmolog.

Deficit de G6PD (glucoză-6-fosfat-dehidrogenază)

La pacienții cu defecte latente sau reale ale activității glucozo-6 fosfat-dehidrogenazei care administrează chinolone, inclusiv norfloxacină, rareori au fost raportate reacții hemolitice (vezi pct. 4.8).

Nolicin conține colorant azolic Sunset Yellow FCF (E 110), care poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Probenecid

Probenecidul reduce excreția urinară a norfloxacinii, dar nu afectează concentrația sa serică. Norfloxacină inhibă CYP 1A2, ceea ce ar putea duce la interacțiuni cu alte medicamente metabolizate prin intermediul acestei enzime.

Didanozina

Didanozina nu trebuie administrată concomitent cu norfloxacină sau cu două ore înainte sau după administrarea norfloxacinii, deoarece afectează absorbția acesteia și determină nivele mai scăzute de norfloxacină în ser și urină.

Cafeină

S-a demonstrat că metabolizarea cafeinei este inhibată de chinolone și, de asemenea, de norfloxacină. Acest lucru poate determina eliminarea întârziată și timpul prelungit de înjumătățire plasmatică al cafeinei. În timpul tratamentului cu norfloxacină, ar trebui să se evite, atunci când este posibil, ingestia de medicamente care conțin cafeină (de exemplu, anumite analgezice).

Teofilină și ciclosporină

Norfloxacină utilizată concomitent cu teofilină sau ciclosporină crește concentrațiile plasmatice ale acestora.

Cazuri izolate de efecte adverse legate de teofilină, au fost, de asemenea, raportate la pacienții aflați în tratament concomitent cu norfloxacină și teofilină. De aceea, se recomandă determinarea concentrațiilor plasmatice ale acestora și ajustarea dozelor, după caz.

Anticoagulante

Administrarea concomitentă de norfloxacină și anticoagulante orale (warfarină) determină creșterea efectului lor terapeutic. Dacă aceste medicamente sunt administrate concomitent, se recomandă monitorizarea cu atenție a timpului protrombinic și a altor parametri adecvați de coagulare a sângelui.

Diverse preparate (preparate care conțin fier sau antiacide, produse care conțin magneziu, aluminiu, calciu sau zinc)

Laptele și iaurtul (lactatele lichide), antiacidele și sucralfatul reduc absorbția norfloxacinii. Nolicin nu se va lua cu o oră înainte sau la 2 ore după ingestia produselor lactate.

Dacă norfloxacină este utilizată concomitent cu alte medicamente care conțin fier, aluminiu, bismut, magneziu, calciu sau zinc, se formează complexe mari (chinolonă-metal), care nu sunt absorbite. Antiacidele, sucralfatul și medicamentele care conțin aceste elemente, se vor lua la interval de două ore înainte sau după administrarea Nolicin. Aceste restricții nu se aplică în cazul antagoniștilor receptorilor H₂.

Fenbufen

Pe baza studiilor pe animale, administrarea concomitentă de chinolone și fenbufen poate provoca convulsii. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă de chinolone și fenbufen.

Corticosteroidi

Administrarea concomitentă de chinolone și corticosteroidi poate crește riscul de tendinită sau ruptură de tendon (vezi pct. 4.4).

Glibenclamidă

De asemenea, la administrarea concomitentă cu norfloxacină, a fost raportată creșterea efectului

medicamentelor antidiabetice - glibenclamidă (derivat de sulfoniluree).

Nitrofurantionă

A fost demonstrat antagonismul *in vitro* cu nitrofurantoina. Utilizarea concomitentă de norfloxacină și nitrofurantoină determină reducerea efectelor ambelor medicamente.

Prin urmare, administrarea concomitentă de nitrofurantoină cu norfloxacină trebuie evitată.

Medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT

Norfloxacină, similar altor fluorochinolone, trebuie utilizată cu precauție la pacienții care administrează medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (de exemplu, antiaritmice clasa IA și III, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost stabilită siguranța administrării medicamentului în timpul sarcinii. Administrarea în timpul sarcinii este justificată în cazuri urgente, când beneficiul anticipat pentru mamă depășește riscul pentru făt.

Alăptarea

Nu a fost stabilită siguranța administrării medicamentului în timpul alăptării. În timpul tratamentului mamele nu trebuie să alăpteze la sân.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nolicin prezintă o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje.

Deși rar, chinolonele pot provoca convulsii, de aceea, nu trebuie administrate pacienților cu istoric de convulsii.

Reacțiile adverse ale Nolicin, ca amețeala și cefaleea, apar foarte rar, dar pot reduce starea de alertă, în special la pacienții care iau Nolicin împreună cu alcool.

Medicii și farmaciștii trebuie să atenționeze pacienții să nu conducă vehicule, să folosească utilaje sau să efectueze orice altă activitate cu potențial periculos, până nu se stabilește răspunsul la tratament.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Nolicin sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție:

- foarte frecvente ($\geq 1/10$);
- frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);
- rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$);
- foarte rare ($< 1/10000$);
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile);

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt clasificate în ordinea descreșterii severității.

Frecvența reacțiilor adverse pe sisteme individuale de organe:

Tulburări hematologice și limfatice

- mai puțin frecvente – neutropenie, eozinofilie, leucopenie, trombocitopenie, scăderea hematocritului, prelungirea timpului protrombinic.
- rare – anemie hemolitică, uneori asociată cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază.

Tulburări ale sistemului imunitar

- rare – reacții anafilactice/anafilactoide (vezi pct. 4.4).
- cu frecvență necunoscută – reacții alergice (urticarie, erupții tranzitorii, prurit, reacție anafilactică).

*Tulburări psihice**

- rare - modificări ale dispoziției, depresie, senzație de anxietate, nervozitate, iritabilitate, euforie, dezorientare, halucinații, confuzie, tulburări psihice și reacții psihotice.

*Tulburări ale sistemului nervos**

- mai puțin frecvente - cefalee, amețeli, somnolență
- rare - parestezie, insomnie, tulburări de somn, polineuropatie, inclusiv sindromul Guillain-Barré și convulsii, posibila exacerbare a miasteniei gravis (vezi pct 4.4).

*Tulburări oculare**

- rare - tulburări vizuale, hiperlăcrimare.

*Tulburări acustice și vestibulare**

- rare – tinitus.

Tulburări cardiace

- cu frecvență necunoscută – aritmie ventriculară și torsada vârfurilor (raportată predominant la pacienții cu factori de risc de prelungire a intervalului QT), prelungire a intervalului QT pe ECG (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Tulburări vasculare

- rare – peteșii și bule/papule hemoragice cu vasculită.

Tulburări gastrointestinale

- mai puțin frecvente – dureri și crampe abdominale, pirozis, grețuri, diaree
- rare – vărsături, anorexie, colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4), pancreatită.

Tulburări hepatobiliare

- frecvente - hepatită colestatică (vezi pct. 4.4), hepatită
- cu frecvență necunoscută – icter.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- mai puțin frecvente - erupții cutanate
- rare - reacții cutanate, dermatită exfoliativă, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell), eritem multiform (sindrom Stevens-Johnson), fotosensibilitate (vezi pct. 4.4), prurit și urticarie, edem angioneurotic.

*Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv**

- frecvente – rabdomioliză
- rare – tendinită, tendosinovită (vezi pct. 4.4), dureri musculare și/sau articulare, inflamații ale articulațiilor
- foarte rare - ruptură de tendon (de ex., a tendonului lui Achile) (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale și ale căilor urinare

- mai puțin frecvente - cristalurie
- rare - nefrită interstițială.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

- rare - candidoză vaginală

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

- rare – fatigabilitate

Investigații diagnostice:

- mai puțin frecvente – creșterea transaminazelor, fosfatazei alcaline și lactat dehidrogenazei (LDH)
- rare – creșterea uremiei și creatininemiei și scăderea hematocritului.

Notă

Fotosensibilitatea a fost observată la pacienții care pe parcursul tratamentului cu medicamente de tip chinolonic au fost expuși excesiv la razele solare sau au efectuat băi de soare (reacții fototoxice, fotosensibilizare cu apariția de vezicule, hiperemie, tumefiere și modificări de culoare); (vezi pct. 4.4).

Dacă apar reacții adverse, tratamentul trebuie sistat.

**Cazuri foarte rare de reacții adverse grave prelungite (până la luni sau ani), cu dezabilitate, eventual ireversibilă, care afectează mai multe, uneori multiple clase de sisteme și organe și de simț (inclusiv reacții cum ar fi tendinită, ruptura de tendon, artralgie, dureri la nivelul extremităților, tulburări ale mersului, neuropatii asociate cu parestezie, depresie, oboseală, tulburări de memorie, tulburări de somn și afectarea auzului, vederii, gustului și mirosului) au fost raportate la utilizarea chinolonilor și fluorochinolonilor, în unele cazuri, indiferent de factorii de risc preexistenți (vezi pct. 4.4).*

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau prin e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate produce mai ales greață, vărsături, diaree, iar, în cazuri severe, de asemenea, amețeli, oboseală, confuzie și convulsii.

În cazul ingestiei unui număr mare de comprimate, sunt indicate lavaj gastric, monitorizarea îndeaproape a pacientului și tratament simptomatic.

Hidratarea adecvată prezintă o mare importanță pentru menținerea unei diureze normale.

Trebuie instituită monitorizarea ECG, datorită riscului de prelungire a intervalului QT.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, fluorochinolone, codul ATC: J01MA06

Norfloxacină este un antiseptic urinar, dar nu este utilizată pentru tratamentul infecțiilor sistemice. Acționează asupra microorganismelor aerobe gram-negative și asupra unor microorganisme gram-pozitive.

Eficacitatea sa antimicrobiană este redusă la un pH scăzut și la concentrații mari de ioni de magneziu.

Valorile CMI₉₀ pentru mincoorganisme care cauzează infecții tratate cel mai frecvent cu norfloxacină:

Microogansimul	MIC ₉₀ (mcg/ml)
Majoritatea enterobacteriilor*	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.

Alte specii de *Pseudomonas* și *Acinetobacter* spp. sunt mai puțin sensibile la norfloxacină.

Stafilococii și streptococii sunt, de asemenea, mai puțin sensibili (sensibilitate variază considerabil) la norfloxacină (CMI₉₀ este între 1 și 32 mcg/ml). Norfloxacină este practic ineficientă împotriva majorității bacteriilor anaerobe semnificative clinic. Acționează numai asupra unor tulpini de *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* și *Veillonella* spp. micobacteriile, micoplasmele, chlamidiile și ureaplasma sunt puțin sensibile la norfloxacină.

Mecanism de acțiune

Activitatea norfloxacină se bazează pe prevenirea sintezei ADN în celula bacteriană. Efectul principal este inhibiția ADN-girazei (topoizomeraza II). Cercetările actuale au arătat că giraza rupe lanțul ADN, după care se formează un complex între lanțurile rupte de ADN, chinolone și girază. Complexul astfel format previne superspiralarea lanțului ADN și formarea caracteristicilor sale spațiale. Astfel, ADN-ul nu poate funcționa adecvat. În etapa următoare, ADN-ul este degradat în fragmente mai mici. Efectul antimicrobian al chinolonelor este atribuit în mai mare măsură formării acestor complexe, decât simplei inhibiții a girazei.

Rezistența cauzată de mutații spontane este rară. Enterobacteriile rareori dezvoltă rezistență.

Rezistența se dezvoltă mai frecvent la *Pseudomonas aeruginosa* și tulpini de stafilococi rezistente la metilicină. Rezistența nu este mediată plasmidic. Aceasta este un rezultat al mutațiilor cromozomiale ale ADN-girazei bacteriene. Poate să apară rezistența încrucișată între norfloxacină și alte fluorochinolone. Tulpinile rezistente la acizi nalidixic și pipemidic sunt sensibile la norfloxacină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Norfloxacină este rapid absorbită din tractul gastrointestinal. La voluntarii sănătoși, concentrațiile maxime plasmatice apar în 1-2 ore după administrare orală. Absorbția din tractul gastrointestinal este incompletă și reprezintă 30-40% din doza orală administrată.

Concentrația la starea de echilibru apare după 2 zile.

Distribuție

Aproximativ 15% din norfloxacină este legată de proteinele plasmatice. Gradul scăzut de legare de proteinele plasmatice permite o penetrare bună și rapidă în țesuturile și fluidele organismului.

Concentrațiile norfloxacinii în diferite țesuturi:

Țesut sau fluid	Concentrație
Parenchimul renal	7,3 mcg/g
Prostată	2,5 mcg/g
Peretele vezicii urinare	3,0 mcg/g
Lichidul seminal	2,7 mcg/ml
Testicule	1,6 mcg/g
Cervix	3,0 mcg/g
Ovare	1,9 mcg/g
Vagin	4,3 mcg/g
Bilă	6,9 mcg/ml

Norfloxacina administrată oral (50 mg/kg) trece bariera placentară, iar concentrațiile în țesuturile fetale reprezintă aproximativ 10% din concentrația plasmatică maternă.

Doza de 400 mg, administrată de două ori pe zi produce concentrații la nivel renal de 3,9 până la 16,2 mcg/g, care depășesc semnificativ concentrațiile plasmatice (de 100-300 ori). Concentrațiile maxime urinare după o doză de 400 mg se observă după 2 ore și sunt de aproximativ 478 mcg/l; concentrațiile din prostată (0,7-4,7 mcg/g) sunt mai mici, dar și acestea depășesc concentrațiile plasmatice.

Concentrațiile norfloxacinii în bilă și ductul biliar primar sunt de 0,15-4,5 mcg/g și, respectiv 0,4-4 mcg/g, fiind de 3-7 ori mai mari decât cele plasmatice. Concentrații mari se regăsesc și în ficat. După administrarea unei doze unice de 400 mg, concentrațiile din vagin și uter sunt de 2-3 ori mai mari decât cele plasmatice. Concentrațiile din spută, amigdale, ovare și peretele veziculei biliare sunt similare sau ușor mai scăzute decât concentrațiile plasmatice.

Concentrațiile maxime ale norfloxacinii în urină sunt de aproximativ 100 ori mai mari decât CMI₉₀ pentru majoritatea patogenilor cauzatori ai infecțiilor de tract urinar. Similar, concentrațiile din fecale depășesc semnificativ valorile CMI₉₀ pentru numeroși patogeni intestinali.

Biotransformare

În organismul animalelor de laborator și cel uman, norfloxacina este metabolizată numai într-o măsură limitată. La om, 80% din norfloxacină este eliminată în formă nemodificată. Norfloxacina este metabolizată în ficat, prin acțiunea pe atomul de azot din lanțul piperazinic. Metabolitul principal este un oxoderivat. Alți metaboliți, ca derivații amino-, acetil-, formil- și 2-aminoetilamino din inelul chinolonic apar în cantități mai mici.

Eliminare

Norfloxacina este eliminată prin urină, bilă și fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3-4 ore. La 24 ore după administrarea unei doze orale de 100-800 mg, 33 până la 39% din doza administrată este excretată prin urină. La doze mai mari (1600 mg), 47,8% din doză este excretată prin urină, 5-8% sub formă de metaboliți. Norfloxacina este eliminată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Într-o măsură mai mică, norfloxacina este excretată și în bilă (2-3%).

Peste 30% din doza orală este excretată în fecale.

În caz de insuficiență renală, modificările farmacocineticii norfloxacinii depind de gradul disfuncției.

Cu toate modificările farmacocinetice (timp prelungit de atingere a concentrațiilor plasmatice maxime, timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit și excreție prelungită), concentrațiile norfloxacinii în tractul urinar sunt mari, ceea ce permite un tratament eficient al infecțiilor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate acută au demonstrat o toxicitate scăzută a norfloxacinii la animalele de laborator.

DL₅₀ orală pentru șoareci, șobolani și câini a fost mai mare de 2 g/kg greutate corporală. DL₅₀ intraperitoneală pentru șoareci a fost de 0,789 g/kg greutate corporală și 1,175 g/kg greutate corporală pentru masculi și femele, respectiv, iar pentru șobolani a fost 0,769 g/kg greutate corporală și 1,295 g/kg greutate corporală pentru masculi și femele, respectiv. DL₅₀ intravenoasă pentru șoareci a fost de 0,220 g/kg greutate corporală și 0,237 g/kg greutate corporală pentru masculi și femele, respectiv, iar pentru șobolani a fost 0,270 g/kg greutate corporală și 0,245 g/kg greutate corporală pentru masculi și femele, respectiv. DL₅₀ intramusculară de șoarece a fost de 0,470 g/kg greutate corporală și 0,480 g/kg greutate corporală pentru masculi și respectiv la femele, iar pentru șobolani a fost mai mare de 0,5 g/kg greutate corporală, în timp ce DL₅₀ subcutanată a fost mai mare de 1,5 g/kg greutate corporală atât pentru masculi, cât și la femele. După administrarea pe cale orală și subcutanată a norfloxacinii la șoareci și șobolani, nu au fost observate semne de toxicitate sau decese. Atât la șoareci, cât și la șobolani, după administrarea intraperitoneală au fost observate piloerecție, mers anormal și dificultăți de mișcare, după administrarea intravenoasă au fost observate spasme musculare tonice și sedare. Diferențele între sexe au fost evidente după administrarea intraperitoneală: șoareci și șobolani masculi au fost mai sensibili decât femelele.

Studiile de toxicitate după doze repetate la șobolani, câini și maimuțe au demonstrat o toxicitate scăzută a norfloxacinii. După administrarea repetată de doze mari au fost observate leziuni renale. La șobolani și câini, la utilizarea doze mari a apărut cristalurie, dacă pH-ul urinar a constituit 6 sau mai mult. La animalele tinere, administrarea prelungită a dus la deteriorarea cartilajului articular.

Studiile de reproducere au nu demonstrat nici un efect al norfloxacinii asupra fertilității și reproducerii. Norfloxacina nu este teratogenă, ci a fost doar embriotoxică la mamele care au prezentat semne de toxicitate la doze mari de norfloxacină. Nu s-a observat nici un efect asupra dezvoltării peri- și postnatale a puilor.

Norfloxacina nu a demonstrat nici un efect mutagen. În studiile pe termen lung la animalele de laborator, nu s-a observat nici un efect cancerigen al norfloxacinii.

Efectele în studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, indicând o relevanță mică pentru uzul clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Povidonă

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu (E470b)

Apă purificată

Film:

Hipromeloză

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Sunset Yellow FCF (E110)

Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (folie din Al, folie din PVC/PVDC): 20 comprimate filmate (2 blistere a câte 10 comprimate) în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără precauții speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA d.d. Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

23014

9. DATA AUTORIZĂRII

10.10.2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>