

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Noflox 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg norfloksacina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta ravne površine s obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Norfloksacin je fluorokinolonsko baktericidno sredstvo širokog spektra koje se koristi u liječenju sljedećih infekcija:

- nekomplicirani akutni cistitis. Norfloksacin se za nekomplicirani 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 sustava (osim kompliciranog pijelonefritisa)
- komplicirani akutni cistitis.

Preporučuje se testiranje osjetljivosti uzročnika na terapiju, iako se terapija može uvesti i prije nego što rezultati budu dostupni.

Treba uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

HALMED
29 - 01 - 2025
ODOBRENO

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

**Ako se postigne odgovarajuća supresija unutar prva četiri tjedna terapije, doza norfloksacina može se 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, poluvrijeme života norfloksacina u plazmi bilo je oko osam sati. Kliničke studije su pokazale da nije bilo razlike u srednjem poluvremenu života 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 produljenja poluvremena života. Ako je funkcija bubrega uredna, nije potrebno prilagođavati dozu. Dostupni podaci iz kliničkih studija pokazali su dobru podnošljivost norfloksacina u osoba starije dobi.

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.).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na bilo koji kemijski srodni lijek iz skupine kinolona.
- Pojava tendinitisa ili rupture tetiva povezana s prethodnim liječenjem norfloksacinom ili drugim kinolonima.
- Trudnoća i dojenje.
- 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 kinolon ili fluorokinolon (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 sustave, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetilni) u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone 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 kinolonima i fluorokinolonima, 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 kinolone i fluorokinolone. 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 prijemna klinička potreba. Konvulzije su rijetko zabilježene uz primjenu norfloksacina.

Reakcije fotoosjetljivosti primijećene su u bolesnika koji su bili izloženi jakoj sunčevoj svjetlosti tijekom primjene nekih lijekova iz ove skupine. Stoga treba izbjegavati izlaganje intenzivnom suncu. Liječenje treba prekinuti ukoliko se pojavi fotoosjetljivost.

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

Hemolitičke reakcije rijetko su zabilježene u bolesnika s latentnim ili postojećim nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze tijekom primjene kinolonskih antibiotika uključujući i norfloksacin (vidjeti dio 4.8.).

Srčani poremećaji

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

- prirođeno produljenje QT intervala
- istodobna primjena lijekova s poznatim rizikom produljenja QT intervala (antiaritmici skupine IA i III, triciklički antidepressivi, makrolidi, antipsihotici)
- nekorigirani poremećaj elektrolita (hipokalemija, hipomagnezemija)
- srčana bolest (npr. zatajivanje srca, infarkt miokarda, bradikardija).

Stariji bolesnici i žene mogu biti osjetljiviji na lijekove koji produljuju QTc interval. Stoga je nužan oprez pri primjeni fluorokinolona, uključujući norfloksacin, u ovim populacijama (vidjeti djelove 4.2., 4.5., 4.8. i 4.9.).

Potreban je oprez kod primjene nekih kinolona, uključujući i norfloksacin, u bolesnika koji uzimaju cisaprid, eritromicin, antipsihotike, tricikličke antidepressive ili koji imaju produljenje QT intervala u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi.

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebice u starijih bolesnika, i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon uzimanja fluorokinolona.

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 fluorokinolone (vidjeti dio 4.8.).

Stoga se fluorokinoloni smiju primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja u bolesnika s aneurizmatском bolesti ili s urođenom bolešću

srčanih zalistaka u obiteljskoj 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-Danlosova sindrom, Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. krvožilni poremećaji kao što su Takayasuv arteritis ili arteritis divovskih stanica ili poznata ateroskleroza 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 palpitacija 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, uvesti nadoknadu proteina i antibiotsko liječenje *C. difficile* te ako je potrebno napraviti i kiruršku procjenu bolesnika.

Ako se pojave poremećaji vida ili bilo kakve promjene na očima, bolesnik se mora odmah posavjetovati s oftalmologom (vidjeti dijelove 4.7. i 4.8.).

Pedijatrijska populacija

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Istodobna primjena probenecida ne utječe 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.

Kinoloni, uključujući i norfloksacin, pokazali su *in vitro* inhibiciju enzima CYP1A2. Istodobna primjena lijekova koji se metaboliziraju putem CYP1A2 (npr. kofein, klozapin, ropinirol, teofilin, tizanidin) 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.

Vežano na spomenutu interakciju potrebno je razmotriti sljedeće:

- monitoriranje razine teofilina u plazmi te po potrebi prilagođavanje doze
- dozu klozapina 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 istodobnom primjenom norfloksacina. Potrebno je pratiti razinu ciklosporina u serumu te dozu po potrebi prilagoditi.

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

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

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

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

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

Podaci iz studija na životinjama pokazali su da kinoloni u kombinaciji s fenbufenom mogu dovesti do konvulzija. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu kinolona i fenbufena.

4.6. Plodnost, 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 kinoloni, norfloksacin uzrokuje artropatiju u nezrelim životinja te je stoga njegova primjena tijekom trudnoće kontraindicirana.

Nije poznato izlučuje li se norfloksacin u majčino mlijeko. Primjena u dojilja je kontraindicirana.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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 nuspojave vezanih uz lijek koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima bila je otprilike 3%.

Neželjeni učinci prema učestalosti u pojedinim organskim sustavima:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: eozinofilija, leukopenija, neutropenija.

Rijetko: trombocitopenija.

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

Poremećaji živčanog sustava*

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 produljenje QT intervala), produljenje QT intervala vidljivo na EKG-u (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9.).

Krvožilni poremećaji**

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: dispneja.

Poremećaji probavnog sustava

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: fotosenzibilne reakcije.

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava 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 sustava

Vrlo rijetko: intersticijski nefritis, smetnje funkcije bubrega.

Poremećaji imunološkog sustava

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

Poremećaji reproduktivnog sustava 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 kreatin kinaze (CK).

*Vezano na primjenu kinolona i fluorokinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite klase organskih sustava i osjetila, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgija, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom i neuralgijom, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaj 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 fluorokinolone (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; fluorokinoloni. ATK 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 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 odgovoran je za aktivnost na *Pseudomonas*.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

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

Mehanizam nastanka rezistencije

Glavni mehanizam rezistencije na kinolone, pa tako i norfloksacin, događa se putem mutacija u genima koji kodiraju DNK girazu i topoizomerazu IV koji su meta kinolonske 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 (engl. *European Committee on Antibacterial Susceptibility Testing*) koristi se klinički MIK koji razlikuje osjetljive (S) od rezistentnih (R) patogena.

Enterobacteriaceae S<0.5 µg/ml, R>1 µg/ml.

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

Osjetljivost

Prevalencija rezistencije za pojedine sojeve razlikuje se s obzirom na geografski položaj i vremensko razdoblje te su važne lokalne informacije o rezistentnosti, osobito kod liječenja ozbiljnih infekcija. Dolje navedeni podaci daju samo okvirnu pretpostavku 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> (uključuju sojeve koje stvaraju penicilinazu)
<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 µg/ml koja se postiže oko 1 sat nakon primjene doze od 400 mg. Srednje poluvrijeme života u plazmi je 3 do 4 sata i nije ovisno o dozi.

Distribucija

Norfloksacin se distribuira u razna tkiva. Vežanje 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 µg/g
Prostata	2,5 µg/g
Sjemena tekućina	2,7 µg/ml
Testis	1,6 µg/g
Uterus/cerviks	3,0 µg/g
Vagina	4,3 µg/g
Jajovod	1,9 µg/g

Žuč

6,9 µg/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 µg 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 (otprilike 275 ml/min). Nakon jednostruke doze od 400 mg, postiže se koncentracija u urinu od 200 ili više µg/ml u zdravih dobrovoljaca i ostaje iznad 30 µg/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 zglobnoj hrskavici velikih zglobova (onih koji nose tjelesnu masu). Slične promjene izazivaju i drugi lijekovi slične kemijske 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

Jezgra tablete:

Celuloza, mikrokristalična

Natrijev škroboglikolat, vrsta A

Natrijev laurilsulfat

Povidon

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Talk

Magnezijev stearat.

Film ovojnica:

Hipromeloza

Propilenglikol

Dietiltalat

Talk

Boja titanijev dioksid (E171)

Boja quinoline yellow (E104).

H A L M E D

29 - 01 - 2025

ODOBRENO

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati zaštićeno od vlage i svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 (2x10) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5, 48000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-133783079

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. kolovoza 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. rujna 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29. siječnja 2025.

H A L M E D
29 - 01 - 2025
ODOBRENO