

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nolicin, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera 400 mg norfloksacyny (*Norfloxacinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

- barwnik azowy 12000 FDC Yellow No. 6 (E 110): 0,5 mg/tabletkę
- sól

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane są pomarańczowe, okrągłe, lekko wypukłe, z linią podziału z jednej strony.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nolicin stosuje się w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na norfloksacynę:

- Niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego

W niepowikłanym ostrym zapaleniu pęcherza moczowego produkt Nolicin należy stosować tylko wtedy, gdy użycie innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia tych zakażeń uzna się za niewłaściwe.

- Powikłane zakażenia układu moczowego (z wyjątkiem powikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek)
- Bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.

Należy sprawdzić, jeżeli jest to możliwe, wrażliwość na norfloksacynę drobnoustroju wywołującego zakażenie. Jednakże terapię norfloksacyną można rozpocząć jeszcze przed otrzymaniem wyników testu wrażliwości.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy sprawdzić, jeżeli jest to możliwe, wrażliwość na norfloksacynę drobnoustroju wywołującego chorobę. Jednakże terapię norfloksacyną można rozpocząć jeszcze przed otrzymaniem wyników testu wrażliwości.

Wskazania	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
-----------	------------	-----------------------

Niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego	400 mg dwa razy na dobę	3 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego (z wyjątkiem powikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek)	400 mg dwa razy na dobę	7 do 10 dni
Bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego*	400 mg dwa razy na dobę	do 12 tygodni

* jeżeli w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenie przyniosło odpowiedni efekt terapeutyczny, można zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Nolicin.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Nolicin nie stosować u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu i rozwoju (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Norfloksacyna może być stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m², niewymagających hemodializy, średni okres półtrwania norfloksacyny w surowicy wynosił w przybliżeniu 8 godzin. Badania kliniczne wykazały, że średni okres półtrwania norfloksacyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min/1,73 m² był taki sam jak u pacjentów z klirensiem kreatyniny 10-30 ml/min/1,73 m². W związku z tym w tej grupie pacjentów zalecana dawka norfloksacyny wynosi 400 mg raz na dobę. Po podaniu norfloksacyny w tej dawce, stężenie w tkankach i płynach ustrojowych przekracza wartości MIC (najmniejsze stężenie leku hamujące wzrost drobnoustrojów), określone dla większości drobnoustrojów wrażliwych na tę substancję czynną.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyczne nie wykazały znaczących zmian w farmakokinetyce norfloksacyny u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu do pacjentów młodszych, z wyjątkiem nieznacznego wydłużenia średniego okresu półtrwania. U pacjentów z wydolnymi nerkami norfloksacyna jest dobrze tolerowana i nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać, popijając szklanką wody przynajmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku lub po przyjęciu pokarmu mlecznego.

W ciągu 2 godzin od zażycia norfloksacyny nie należy przyjmować preparatów wielowitaminowych, suplementów minerałów (np. żelaza, cynku, glinu lub magnezu), leków zubożających sok żołądkowy zawierających magnez lub glin, sukralfatu lub dydanozyny.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na norfloksacynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne leki z grupy chinolonów.

Norfloksacyny nie należy podawać dzieciom i młodzieży w okresie wzrostu i rozwoju.

Nie należy stosować norfloksacyny u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Nie należy stosować norfloksacyny u pacjentów z zapaleniem ścięgna w wywiadzie i (lub) zerwaniem ścięgna związanym z podawaniem fluorochinolonu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać stosowania norfloksacyny u pacjentów, u których w przeszłości podczas stosowania produktów zawierających chinolony lub fluorochinolony występowały ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Leczenie tych pacjentów norfloksacyną należy rozpoczynać tylko w przypadku braku alternatywnych metod leczenia i po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

Reakcje nadwrażliwości

Sporadycznie, po podaniu początkowej dawki, norfloksacyna może powodować ciężkie, potencjalnie śmiertelne reakcje nadwrażliwości (reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne) (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie leczenia i skontaktować się z lekarzem lub lekarzem pogotowia, który podejmie odpowiednie działania w nagłych wypadkach.

Stosowanie u pacjentów z epilepsją i innymi zaburzeniami OUN

U pacjentów z zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego (zwłaszcza z padaczką i innymi stanami, mogącymi wywoływać drgawki), produkt leczniczy Nolicin należy podawać ostrożnie. W rzadkich przypadkach zgłaszano drgawki u pacjentów otrzymujących norfloksacynę. W przypadku drgawek konwulsyjnych należy przerwać leczenie norfloksacyną.

Norfloksacyna może prowadzić do zaostrzenia i nasilenia objawów u pacjentów ze znanymi lub podejrzanymi zaburzeniami psychicznymi, omamami i (lub) dezorientacją.

Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, niezależnie od ich wieku i istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy organizmu (mięśniowo-szkieletowy, nerwowy, psychiczny i zmysły). Po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego należy niezwłocznie przerwać stosowanie norfloksacyny, a pacjentom należy zalecić skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania porady.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej i czuciowo-ruchowej, powodującej parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym norfloksacyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza, jeżeli pojawią się u nich objawy neuropatii, takie jak: ból, pieczenie, mrowienie, zdrętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnej choroby (patrz punkt 4.8).

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

W przypadku wystąpienia ciężkiej i długotrwałej biegunki w trakcie lub po leczeniu norfloksacyną lub innymi chinolonami należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego (zagrożające życiu, mogące zakończyć się zgonem). W tym przypadku należy niezwłocznie przerwać podawanie norfloksacyny i wdrożyć odpowiednie leczenie (np. wankomycyna, 4x 250 mg, drogą doustną). Leki hamujące perystaltykę jelit są przeciwwskazane.

Cholestatyczne zapalenie wątroby

Często zgłaszane jest cholestatyczne zapalenie wątroby w czasie stosowania norfloksacyny (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby wątroby, takie jak anoreksja, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwość brzucha, należy zalecić pacjentom przerwanie leczenia i skontaktowanie się z lekarzem.

Nadwrażliwość na światło

Wykazano, że norfloksacyna, podobnie jak i inne chinolony, wywołuje reakcje o typie fotonadwrażliwości. W czasie leczenia pacjent powinien unikać nadmiernego wystawienia na działanie światła słonecznego lub promieniowania ultrafioletowego. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości na światło, należy przerwać leczenie.

Zaburzenia widzenia

Jeśli w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Nolicin pogorszy się wzrok lub wystąpią inne zaburzenia widzenia, należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą.

Krystaluria

W przypadku przedłużonego leczenia należy monitorować występowanie krystalurii. Oczekuje się, że krystaluria nie wystąpi w normalnych warunkach przy schemacie dawkowania 400 mg dwa razy na dobę, ale jako środek ostrożności nie należy przekraczać dziennej zalecanej dawki.

Należy dbać o prawidłowe nawodnienie pacjenta.

Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek należy dokładnie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści stosowania norfloksacyny (patrz punkt 4.2). U pacjentów z niewydolnością nerek należy odpowiednio zmniejszyć dawkę norfloksacyny, ponieważ norfloksacyna jest głównie wydalana przez nerki.

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna (zwłaszcza, ale nie tylko, ścięgna Achillesa), czasami obustronne, może wystąpić już w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu leczenia chinolonami i fluorochinolonami, a ich występowanie zgłaszano nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest większe u starszych pacjentów, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepie narządu miękkiego oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna (np. bolesny obrzęk, stan zapalny) należy przerwać leczenie norfloksacyną i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę (chore kończyny) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien, nie należy stosować kortykosteroidów.

Rozwarstwienie aorty i tętniak oraz niedomykalność zastawki serca

Badania epidemiologiczne wskazują, że stosowanie fluorochinolonów może zwiększać ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty, zwłaszcza u osób starszych, oraz niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej. U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.8).

Dlatego fluorochinolony należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu innych opcji terapeutycznych u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaka albo wrodzonej choroby zastawki serca lub u pacjentów z wcześniej zdiagnozowanym tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty albo chorobą zastawki serca lub w przypadku

- występowania innych czynników predysponujących do wystąpienia zarówno tętniaka i rozwarstwienia aorty, jak i niedomykalności zastawki serca oraz narażonych na ich wystąpienie (np. zaburzenia tkanki łącznej, takie jak zespół Marfana lub zespół Ehlersa-Danlosa, zespół Turnera, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów) lub dodatkowo
- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty (np. zapalenie tętnic Takayasu lub olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżyca czy zespół Sjögrena), lub dodatkowo
- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia niedomykalności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdza).

Ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty oraz ich pęknięcia może być także wyższe u pacjentów leczonych jednocześnie układowymi kortykosteroidami.

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem na oddziale ratunkowym w przypadku nagłego wystąpienia bólu brzucha, klatki piersiowej lub pleców.

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego zwrócenia się po pomoc medyczną w przypadku ostrych duszności, pojawienia się kołatania serca lub obrzęku jamy brzusznej czy kończyn dolnych.

Dysglikemia

Jak podczas stosowania wszystkich chinolonów, opisywano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym zarówno hipoglikemię, jak i hiperglikemię (patrz punkt 4.8), zwykle u chorych na cukrzycę poddawanych jednocześnie leczeniu doustnym lekiem hipoglikemizującym (np. glibenklamidem) albo insuliną. Opisywano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U chorych na cukrzycę zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Stosowanie u pacjentów z miastenią

Chinolony, w tym również norfloksacyna, mogą spowodować nasilenie objawów miastenii (*Myasthenia gravis*), co może wywołać zagrażającą życiu niewydolność mięśni oddechowych. Należy podjąć odpowiednie środki przeciwdziałania niewydolności oddechowej przy wystąpieniu jakichkolwiek jej oznak. Produkt leczniczy Nolicin należy podawać ostrożnie u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.8).

Niedobór G6PD (dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej)

U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, zarówno w postaci utajonej, jak i czynnej, przyjmujących chinolony, w tym norfloksacynę, bardzo rzadko odnotowywano występowanie reakcji hemolitycznych (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorochinolonów, w tym norfloksacyny, u pacjentów, u których występuje czynnik ryzyka wydłużenia odstępu QT, np. u pacjentów:

- z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT;
- jednocześnie stosujących leki wpływające na wydłużenie odstępu QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne);
- z zaburzoną równowagą elektrolitową (np. hipokaliemia, hipomagnezemia);
- z chorobami serca (np. niewydolność serca, zawał serca, bradykardia).

Pacjenci w podeszłym wieku oraz kobiety mogą być bardziej wrażliwi na leki wydłużające odstęp QT. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym norfloksacynę, w powyższej populacji.

(Patrz punkt 4.2 Pacjenci w podeszłym wieku, punkt 4.5, punkt 4.8, punkt 4.9).

Ten produkt leczniczy zawiera substancję pomocniczą barwnik azowy 12000 FDC Yellow No. 6 (E 110), który może powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chinolony, w tym również norfloksacyna, są inhibitorami enzymu CYP1A2, przez co może dojść do interakcji z innymi lekami metabolizowanymi przez ten enzym.

Probenecyd nie wpływa na stężenie norfloksacyny w surowicy, zmniejsza natomiast jej wydalanie z moczem.

Jednoczesne podawanie norfloksacyny i teofiliny może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia teofiliny w surowicy krwi i wystąpienia jej działań niepożądanych. Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie teofiliny w surowicy i odpowiednio zmniejszyć jej dawkę.

Podczas jednoczesnego stosowania norfloksacyny i cyklosporyny stężenie cyklosporyny wzrasta. Dlatego należy kontrolować stężenie cyklosporyny w surowicy i odpowiednio dostosować jej dawkę, jeśli stosuje się razem oba leki.

Jednoczesne przyjmowanie norfloksacyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych (warfaryna lub jej pochodne) może wzmacniać działanie leków przeciwzakrzepowych. Jeśli niezbędne jest równoczesne

podawanie obu leków, należy kontrolować czas protrombinowy lub wykonać inne odpowiednie badania krzepliwości krwi.

Dydanozyny nie należy podawać jednocześnie z norfloksacyną ani w ciągu dwóch godzin przed lub po podaniu norfloksacyny, ponieważ wpływa ona na jej wchłanianie i powoduje obniżenie poziomu norfloksacyny w surowicy i moczu.

Wykazano, że metabolizm kofeiny jest hamowany przez chinolony, a także przez norfloksacynę. Może to spowodować opóźnione wydalanie z organizmu kofeiny i wydłużony okres półtrwania w osoczu. Podczas leczenia norfloksacyną należy w miarę możliwości unikać spożywania leków zawierających kofeinę (np. niektórych środków przeciwbólowych).

Mleko i jogurt (płynne produkty mleczne) zmniejszają wchłanianie produktu leczniczego Nolicin. Produkt leczniczy Nolicin należy przyjmować godzinę przed lub dwie godziny po mlecznym posiłku.

Preparatów wielowitaminowych, suplementów minerałów (np. żelaza, cynku, glinu lub magnezu), leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających magnez lub glin, sukralfatu lub dydanozyny, nie należy przyjmować jednocześnie lub w ciągu 2 godzin od zażycia norfloksacyny, ponieważ mogą one wpływać na wchłanianie norfloksacyny, zmniejszając jej stężenie w surowicy krwi i w moczu.

Przy jednoczesnym zażywaniu chinolonów i kortykosteroidów może wzrastać ryzyko wystąpienia zapalenia lub naderwania ścięgien.

Jednoczesne stosowanie norfloksacyny i glibenklamidu (pochodna sulfonilomocznika) nasila działanie hipoglikemizujące glibenklamidu. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Niektóre leki z grupy chinolonów, w tym norfloksacyna, mogą wpływać na metabolizm kofeiny, co może prowadzić do zmniejszenia klirensu kofeiny i wydłużenia jej okresu półtrwania w surowicy. Przy jednoczesnym zażywaniu z nitrofurantoiną działanie obu leków ulega osłabieniu.

Badania na zwierzętach wykazały, że chinolony w skojarzeniu z fenbufenem mogą wywoływać drgawki. Dlatego też należy unikać jednoczesnego podawania norfloksacyny i fenbufenu.

Podczas jednoczesnego podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i chinolonów, w tym norfloksacyny, może zwiększyć się ryzyko stymulacji układu nerwowego oraz wystąpienia napadów drgawek. Dlatego u pacjentów otrzymujących NLPZ należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Nolicin.

Leki powodujące wydłużenie odstępu QT

Norfloksacynę, podobnie jak inne fluorochinolony, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących leki wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne) (patrz punkty 4.4 i 4.9).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania norfloksacyny w czasie ciąży nie zostało zbadane. Jednakże badania na zwierzętach wykazały, że norfloksacyna, podobnie jak i inne chinolony, powoduje uszkodzenie tkanki chrzęstnej u niedojrzałych osobników. Z tego względu nie należy stosować produktu leczniczego Nolicin w okresie ciąży.

Po zastosowaniu dużych dawek leku u ciężarnych samic królików obserwowano toksyczne działanie norfloksacyny na płód, wtórne do toksycznego działania norfloksacyny na matkę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy norfloksacyna przenika do mleka ludzkiego, dlatego też nie należy stosować produktu leczniczego Nolicin w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego lub mutagennego norfloksacyny. U makaków obserwowano wczesne poronienia bez występowania działania teratogennego. Znaczenie tych badań dla ludzi nie jest jasne.

Brak danych dotyczących wpływu norfloksacyny na płodność człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Nolicin wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń w ruchu. Produkt leczniczy Nolicin może czasami powodować wystąpienie działań niepożądanych (ból głowy, zawroty głowy), które mogą zmniejszać zdolność szybkiego reagowania, szczególnie jeśli pacjent pije jednocześnie napoje alkoholowe.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			eozynofilia i leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, wydłużenie czasu protrombinowego		niedokrwistość hemolityczna*	
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne (pokrzywka, wysypka, świąd, anafilaksja)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne***				zmiany nastroju, dezorientacja, lęk (uczucie lęku), omamy, depresja, nerwowość, drażliwość, euforia, dezorientacja, zaburzenia		

				psychiczne i reakcje psychotyczne		
Zaburzenia układu nerwowego ***			ból głowy, zawroty głowy	zmęczenie	parestezje, bezsenność, polineuropatia, w tym zespół Guillain-Barré, drgawki	
Zaburzenia oka ***				zaburzenia widzenia, zwiększone łzawienie		
Zaburzenia ucha i błędnika ***				szum w uszach		
Zaburzenia serca ****						tachykardia, arytmia komorowa i zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (notowane przeważnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4 i 4.9)
Zaburzenia naczyniowe ****				zapalenie naczyń (wybroczyny i krwotoczne pęcherze lub grudki)		
Zaburzenia żołądka i jelit			bóle brzucha i skurcze, zgaga, nudności, biegunka	wymioty, anoreksja, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		cholesta- tyczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby				żółtaczka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka		reakcje skórne, złuszczone zapalenie skóry, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), nadwrażliwość na światło**, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej***				zapalenie ścięgien, zapalenie pochewki ścięgniastej, bóle mięśni i (lub) stawów, zapalenie stawów	częściowe lub całkowite zerwanie ścięgien (np. ścięgna Achillesa), szczególnie w połączeniu z innymi szkodliwymi czynnikami, zaostrzenie objawów miastonii	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			krystaluria	śródmiąższowe zapalenie nerek		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				kandydoza pochwy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ***				znużenie		
Badania diagnostyczne			zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy, zwiększona aktywność aminotransferaz, fosfatazy zasadowej,			

			dehydrogenazy mleczanowej (LDH), zmniejszona wartość hematokrytu			
--	--	--	--	--	--	--

- * Czasami związana z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.
- ** Nadwrażliwość na światło obserwowano u pacjentów intensywnie ekspozowanych na światło słoneczne lub ultrafioletowe podczas leczenia pochodnymi chinolonu (reakcje fototoksyczne, fotouczulenie z pęcherzami, zaczerwienieniem, obrzękiem i przebarwieniami, patrz punkt 4.4).
- *** W związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów, w niektórych przypadkach niezależnie od istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy i narządy oraz zmysły (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami, depresja, zmęczenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia snu i zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu) (patrz punkt 4.4).
- **** U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Zbyt duże dawki norfloksacyny mogą przede wszystkim wywoływać nudności, wymioty, biegunkę, a w cięższych przypadkach również zawroty głowy, uczucie zmęczenia, dezorientację i drgawki.

Leczenie

Jeśli pacjent zażył zbyt dużą liczbę tabletek, należy (w razie konieczności) zastosować leczenie objawowe. Należy monitorować zapis EKG, gdyż może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Bardzo ważne jest dobre nawodnienie pacjenta, w celu utrzymania odpowiedniej diurezy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; fluorochinolony, kod ATC: J01MA06.

Mechanizm działania

Mechanizm działania norfloksacyny polega na hamowaniu syntezy DNA komórki bakteryjnej. Głównym mechanizmem jest hamowanie aktywności enzymu gyrazy DNA (topoizomerazy II).

Wyniki dotychczasowych badań wskazują na to, że gyraza rozszczepia łańcuch DNA, a następnie tworzy się kompleks złożony z rozszczepionego łańcucha DNA, chinolonu i gyrazy. Powstały kompleks uniemożliwia replikację łańcucha DNA i zmienia jego ukształtowanie przestrzenne. Tak zmienione DNA nie może już wypełniać swoich normalnych funkcji. W kolejnej fazie DNA zostaje rozłożony na mniejsze fragmenty. Działanie przeciwbakteryjne chinolonów jest bardziej związane z tworzeniem kompleksów, niż z prostym hamowaniem aktywności gyrazy.

Norfloksacyna działa bakteriobójczo na tlenowe bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Atom fluoru w pozycji 6 w cząsteczce norfloksacyny zapewnia zwiększoną skuteczność działania na bakterie Gram-ujemne, natomiast fragment piperazydowy w pozycji 7 warunkuje skuteczność działania na bakterie z rodzaju *Pseudomonas*.

Stężenia graniczne (według NCCLS – *National Committee for Clinical Laboratory Standards*)

Aby rozróżnić szczepy drobnoustrojów wrażliwych (S) od szczepów opornych (R) na norfloksacynę przyjmuje się następujące wartości MIC (najmniejsze stężenie leku hamujące wzrost bakterii): S \leq 4 μ g/ml, R \geq 16 μ g/ml.

Dla *Neisseria gonorrhoeae* wartość graniczna MIC nie została określona.

Wrażliwość

Częstość występowania oporności niektórych gatunków drobnoustrojów może zmieniać się w zależności od rejonu geograficznego i czasu. Dlatego też, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń, należy brać pod uwagę lokalne dane dotyczące występowania oporności.

Wymienione w tabeli poniżej dane wskazują jedynie w przybliżeniu prawdopodobieństwo, czy dany mikroorganizm będzie, czy też nie będzie wrażliwy na norfloksacynę.

Drobnoustroje	Prewalencja oporności (zakres) [Unia Europejska]
WRAŻLIWE	
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie	
<i>Bacillus cereus</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	13 do 64%
<i>Streptococcus</i> grupy B	
<i>Staphylococcus</i> koagulazo-ujemne	0 do 80%
<i>Staphylococcus aureus</i> (tylko szczepy wrażliwe na metycylinę)	0 do 20%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (tylko szczepy wrażliwe na metycylinę)	7 do 22%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (tylko szczepy wrażliwe na metycylinę)	0 do 17%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 do 67%
<i>Streptococcus</i> grupy zieleniących	
Tlenowe bakterie Gram-ujemne	
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	0 do 33%
<i>Campylobacter fetus</i> subsp. jejuni	
<i>Citrobacter koseri</i> (dawniej <i>Citrobacter diversus</i>)	0%
<i>Citrobacter freundii</i>	0 do 33%
<i>Edwardsiella tarda</i>	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 do 67%
<i>Enterobacter agglomerans</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 do 36%
Enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i>	
<i>Escherichia coli</i>	0 do 75%
<i>Hafnia alvei</i>	0%

<i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 do 27%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 do 13%
<i>Morganella morganii</i>	0 do 53%
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	0 do 33%
<i>Proteus vulgaris</i>	0 do 7%
<i>Providencia rettgeri</i>	0 do 33%
<i>Providencia stuartii</i>	0 do 100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 do 47%
<i>Pseudomonas cepacia</i>	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	
<i>Salmonella spp.</i>	0 do 8%
<i>Salmonella typhi</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	0 do 27%
<i>Shigella spp.</i>	0 do 17%
<i>Shigella boydii</i>	
<i>Shigella dysenteriae</i>	
<i>Shigella flexneri</i>	
<i>Shigella sonnei</i>	
<i>Vibrio cholerae</i>	
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
Inne	
<i>Flavobacterium spp.</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
OPORNE	
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie	
<i>Enterococcus spp.</i> (inne niż <i>E. faecalis</i>)	
Szczepy odporne na metycylinę: <i>Staphylococcus aureus</i>	
Szczepy odporne na metycylinę: <i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Tlenowe bakterie Gram-ujemne	
<i>Acinetobacter spp.</i>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 do 93%
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie	
<i>Actinomyces spp.</i>	
<i>Clostridium spp.</i> (inne niż <i>C. perfringens</i>)	
Beztlenowe bakterie Gram-ujemne	
<i>Bacteroides spp.</i>	
<i>Fusobacterium spp.</i>	

* stężenie graniczne nieokreślone

Mechanizm powstawania oporności

Oporność na chinolony, w tym również na norfloksacynę, jest głównie wynikiem mutacji genów kodujących bakteryjną gyrazę DNA i topoiomerazę IV. Ponadto, mechanizm oporności może obejmować mutacje białek błon komórkowych, co zmienia przepuszczalność błon komórkowych, prowadząc do czynnego usuwania leku na zewnątrz komórki drobnoustroju (ang. *efflux pumps*). Oporność krzyżowa nie występuje między norfloksacyną a innymi lekami przeciwbakteryjnymi o odmiennej strukturze chemicznej, takimi jak: penicylina, cefalosporyny, tetracykliny, makrolidy, aminoglikozydy i sulfonamidy, 2,4-diaminopirymidyny lub ich połączenia (np. ko-trimoksazol).

Możliwa jest oporność krzyżowa między norfloksacyną i innymi fluorochinolonami. Szczepy odporne na kwas nalidyksowy i kwas pipemidowy są wrażliwe na norfloksacynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym norfloksacyna dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. U zdrowych ochotników po doustnym podaniu osiągała maksymalne stężenia w osoczu w ciągu 1 do 2 godzin. Wchłanianie z przewodu pokarmowego nie jest całkowite i wynosi 30 do 40% dawki doustnej. Stężenie stacjonarne osiąga w ciągu dwóch dni.

Dystrybucja

Około 15% norfloksacyny wiąże się z białkami osocza. Niewielki stopień wiązania z białkami umożliwia jej dobre i szybkie przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych.

W tabeli poniżej podano średnie stężenia norfloksacyny w różnych tkankach i płynach ustrojowych po 1 do 4 godzin po podaniu doustnym w dawce 2 razy po 400 mg (jeśli nie zaznaczono inaczej).

Tkanka lub płyn	Średnie stężenie
Mięsz nerek	7,3 µg/g
Gruzoł krokowy	2,5 µg/g
Ściana pęcherza moczowego	3,0 µg/g
Nasienie	2,7 µg/ml
Jądra	1,6 µg/g
Macica (szyjka)	3,0 µg/g
Jajowód	1,9 µg/g
Pochwa	4,3 µg/g
Żółć	6,9 µg/ml (po dawce 2 × 200 mg)

Po doustnym podaniu w dawce 50 mg/kg mc. norfloksacyna przenika przez barierę łożyska i osiąga w tkankach płodu stężenia, które odpowiadają w przybliżeniu 10% stężenia występującego w surowicy matki.

Po dawce 400 mg norfloksacyny dwa razy na dobę, stężenia w nerkach wynoszą od 3,9 µg/g do 16,2 µg/g i znacznie przekraczają stężenia we krwi (100- do 300-krotnie). Stężenia maksymalne w moczu po dawce 400 mg pojawiają się po dwóch godzinach i wynoszą około 478 µg/ml; stężenia w gruczole krokowym (0,7 do 4,7 µg/g) są mniejsze niż w moczu, jednak większe niż we krwi. W żółci i przewodzie żółciowym wspólnym stężenia norfloksacyny wynoszą, odpowiednio, 0,15 do 4,5 µg/g i 0,4 do 4 µg/g i przewyższają stężenia we krwi 3- do 7-krotnie. Norfloksacyna osiąga również duże stężenia w wątrobie.

Stężenia w pochwie i macicy po jednorazowym podaniu dawki 400 mg są 1- do 2-krotnie większe od stężeń we krwi. Stężenia w płwocinie, migdałkach, jajowodzie i ścianie pęcherzyka żółciowego są podobne lub nieznacznie mniejsze od stężeń we krwi.

Maksymalne stężenia norfloksacyny w moczu są około 100-krotnie większe od MIC₉₀ dla większości drobnoustrojów wywołujących zakażenia układu moczowego. Podobnie również stężenia w kale znacznie przewyższają wartości MIC₉₀ dla licznych patogennych drobnoustrojów jelitowych.

Metabolizm

W organizmie zwierząt laboratoryjnych i człowieka norfloksacyna jest metabolizowana tylko w ograniczonym zakresie. Norfloksacyna jest w 80% wydalana w postaci niezmienionej. Metabolizm norfloksacyny przebiega w wątrobie, przy końcowym atomie azotu w pierścieniu piperazynowym. Głównym metabolitem norfloksacyny jest okso-pochodna. Inne metabolity, takie jak amino-, acetylo-, formylo- i 2-aminoetyloaminowe pochodne pierścienia chinolonowego, pojawiają się u ludzi w mniejszej ilości.

Eliminacja

Norfloksacyna jest wydalana z organizmu z moczem, żółcią i kałem. Biologiczny okres półtrwania wynosi 3 do 4 godzin. W ciągu 24 godzin po doustnym podaniu 100 do 800 mg leku, z moczem jest

wydalane 33 do 39 % dawki; po podaniu większej dawki (1600 mg) wydalą się 47,8% dawki, w tym 5 do 8% w postaci metabolitów.

Norfloksacyna wydalana jest przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego.

Norfloksacyna jest wydalana również, w mniejszej ilości, w żółci (2 do 3%).

Z kałem jest wydalane ponad 30% doustnej dawki norfloksacyny.

W przypadku niewydolności nerek zmiany właściwości farmakokinetycznych norfloksacyny zależą od stopnia niewydolności. Pomimo takich zmian właściwości farmakokinetycznych, jak przedłużenie czasu osiągnięcia stężeń maksymalnych, przedłużenie biologicznego okresu półtrwania i przedłużenie czasu wydalania, stężenia norfloksacyny w układzie moczowym są na tyle duże, że umożliwiają skuteczne leczenie zakażeń.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po długotrwałym podawaniu norfloksacyny stwierdzano u młodych zwierząt uszkodzenia chrząstki stawowej. U szczurów i psów, którym podawano duże dawki norfloksacyny, uszkodzenie chrząstki stawowej pojawiało się, jeśli pH moczu wynosiło 6 i więcej.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono teratogennego, mutagennego ani rakotwórczego działania norfloksacyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikolan sodowy skrobi (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna

Koloidalny dwutlenek krzemu

Magnezu stearynian

Woda oczyszczona

Otoczka

Hypromeloza

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Barwnik 12000 FDC Yellow No. 6 (E 110)

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC/PVDC: 10 lub 20 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/0853

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.1988 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.12.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO