

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Trizolin URO 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 400 mg norfloksacina.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, okrugla filmom obložena tableta, promjera 12,1 mm $\pm$ 5 % i debljine 5,1 mm $\pm$ 5 %, s urezom i utisnutim slovom „R“ s jedne strane.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Norfloksacin je kinolonski baktericidni antibiotik širokog spektra indiciran za liječenje:

- Nekompliciranog akutnog cistitisa (*TRIZOLIN URO se u ovoj indikaciji smije primijeniti samo kad se uporaba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih indikacija smatra neprikladnom*)
- Bakterijskog prostatitisa
- Epididimoorhitisa, uključujući slučajeve uzrokovane osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
- Uretritisa, uključujući slučajeve uzrokovane osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
- Komplikiranih infekcija mokraćnog sustava (osim komplikiranog pijelonefritisa)
- Komplikiranog akutnog cistitisa

Treba uzeti u obzir službene smjernice (npr. nacionalne preporuke) za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

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

4.2. Doziranje i način primjene

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	400 mg dva puta na dan	do 12 tjedana

*Klinička ispitivanja u više od 600 bolesnika pokazala su djelotvornost i podnošljivost norfloksacina u trodnevnom liječenju nekomplikiranih 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

Trizolin URO je pogodan za liječenje bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U ispitivanjima koja su uključila bolesnike čiji je klirens kreatinina bio manji od 30 ml/min/1,73 m², a kojima nije bila potrebna hemodijaliza, poluvijek norfloksacina u plazmi bilo je približno osam sati. Klinička ispitivanja pokazala su da nije bilo razlike u srednjoj vrijednosti poluvijeka norfloksacina u plazmi u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 10 ml/min/1,73 m² u usporedbi s bolesnicima čiji je klirens kreatinina bio 10-30 ml/min/1,73 m². Stoga je za te bolesnike preporučena doza jedna tableta 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.

Primjena u starijih osoba

Farmakokinetička ispitivanja nisu pokazala značajne promjene u usporedbi s mlađim bolesnicima, osim blagog produženja poluvijeka. Ukoliko nema oštećenja funkcije bubrega, prilagodba doze nije potrebna. Ograničena klinička ispitivanja su pokazala dobru podnošljivost Trizolina URO.

Način primjene

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

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- 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.

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.

Tendinitisi i ruptura tetive

Tendinitis i 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 bolesnika, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima

i onih koji se istodobno 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 primjenjivati u bolesnika s konvulzijama u anamnezi ili s poznatim predisponirajućim faktorima za konvulzije, osim ako postoji prijevka klinička potreba. Konvulzije su rijetko zabilježene uz primjenu norfloksacina.

Tendinitis i/ili ruptura tetive, osobito Ahilove, može nastati uz primjenu kinolonskih antibiotika. Takve su reakcije opažene osobito u starijih bolesnika i u onih istodobno liječenih s kortikosteroidima. Na prvi znak bola ili upale, bolesnici trebaju prekinuti primjenu Trizolina URO i odmarati zahvaćene udove.

Reakcije fotoosjetljivosti primijećene su u bolesnika izloženih jakoj sunčevoj svjetlosti tijekom primjene nekih lijekova iz ove skupine. Potrebno je izbjegavati prekomjerno izlaganje sunčevoj svjetlosti. Terapiju treba prekinuti ako se pojavi fotoosjetljivost.

Kinoloni, uključujući i norfloksacin, mogu prouzročiti pogoršanje znakova miastenije gravis i dovesti do životno ugrožavajuće slabosti respiratornih mišića. Potrebno je oprez kod primjene kinolona, uključujući norfloksacin, u bolesnika s mijastenijom gravis (vidjeti dio 4.8. „Moguće nuspojave“).

Rijetko su u bolesnika s latentnim ili postojećim nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze tijekom primjene kinolonskih antibiotika, uključujući i norfloksacin, zabilježene hemolitičke reakcije (vidjeti dio 4.8 „Moguće nuspojave“).

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, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici)
- Nekorigirani poremećaj elektrolita (hipokalemija, hipomagnezemija)
- Srčana bolest (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, bradikardija).

Stariji bolesnici i žene mogu biti osjetljivi na lijekove koji produljuju QTc interval. Stoga je nužan oprez pri primjeni fluorokinolona, uključujući norfloksacin kod ovih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.5, 4.8 i 4.9).

Neke kinolone, uključujući norfloksacin, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju cisaprid, eritromicin, antipsihotike, tricikličke antidepresive ili koji imaju produljenje QTc 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 bolesti 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

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

Pseudomembranozni kolitis prijavljen je vezano uz liječenje s gotovo svim antibakterijskim lijekovima, uključujući norfloksacin, a po težini može varirati od blagog pa sve do po život opasnog stanja. Stoga je to važno uzeti u obzir u bolesnika koji imaju diareju nakon primjene antibakterijskih sredstava. Ispitivanja pokazuju da je toksin koji proizvodi *Clostridium difficile* primarni uzrok "kolitisa povezanog s antibioticima".

Infekcija Clostridium difficile

Ako se sumnja na CDAD (*Clostridium difficile* Associated Disease) ili ako se ta dijagnoza potvrdi, terapiju antibioticima treba prekinuti. Potrebno je uvesti odgovarajuću nadoknadu tekućine i elektrolita, nadoknadu proteina te antibiotsku terapiju za *C. difficile*. Prema potrebi napraviti kiruršku evaluaciju.

Poremećaji vida

Ako vid počne slabiti ili se primijete bilo kakvi učinci na očima, bolesnik se odmah treba savjetovati s oftalmologom.

Pedijatrijska populacija

Kao i drugi kinoloni, norfloksacin uzrokuje artropatiju u mladim životinjama.

Nema dostupnih podataka o primjeni norfloksacina u djece te je stoga primjena Trizolina URO kod prepubertetske djece ili adolescenata koji još uvijek rastu kontraindicirana.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena probenecida ne utječe na koncentracije norfloksacina u serumu, međutim urinarna ekskrecija lijeka se smanjuje.

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

Poznato je da kinoloni, uključujući norfloksacin, *in vitro* inhibiraju CYP1A2. Konkomitantna primjena s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP1A2 (npr. kofein, klopazin, ropinirol, teofilin, tizadin) može rezultirati povećanim razinama tih lijekova, s mogućim rizikom od povećane toksičnosti. Bolesnike koji istodobno uzimaju bilo koje lijekove koji se metaboliziraju putem CYP1A2 treba pažljivo nadzirati.

Specifičnosti vezane uz ovu interakciju:

- potrebno je razmotriti nadziranje razina teofilina u plazmi i prilagodbu doze teofilina po potrebi.
- u slučaju uvođenja norfloksacina u terapiju ili prekida njegove primjene, možda će trebati prilagoditi dozu klopazina ili ropinirola u bolesnika koji već uzimaju te lijekove.
- istodobna primjena tizanidina i norfloksacina se ne preporučuje.

Zabilježena je povišena koncentracija ciklosporina s istovremenom primjenom norfloksacina. Treba pratiti razinu ciklosporina u serumu te dozu po potrebi prilagoditi kad se ta dva lijeka primjenjuju istodobno.

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

Konkomitantna primjena kinolona, uključujući norfloksacin, s glibenklamidom (sulfonilureja) ponekad je rezultirala teškom hipoglikemijom. Stoga se prilikom istodobne primjene ovih lijekova preporučuje nadziranje glukoze u krvi.

Multivitamini, lijekovi koji sadrže željezo ili cink, antacidi ili sukralfat ne smiju se primjenjivati istodobno ili unutar dva sata od primjene norfloksacina jer mogu ometati apsorpciju norfloksacina, što može rezultirati nižim razinama norfloksacina 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 nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) s kinolonom, uključujući norfloksacin, može povećati rizik od stimulacije središnjeg živčanog sustava i pojave konvulzija. Stoga norfloksacin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno uzimaju NSAID.

Podaci iz ispitivanja 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

Plodnost

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

Trudnoća

Sigurna primjena norfloksacina u trudnica nije ustanovljena; međutim, pokazalo se da, kao i drugi kinoloni, norfloksacin uzrokuje artropatiju u nezrelih životinja te se stoga njegova primjena tijekom trudnoće ne preporučuje.

Nije poznato izlučuje li se norfloksacin u majčino mlijeko, pa se primjena u dojilja ne preporučuje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Norfloksacin može uzrokovati omaglicu i ošamućenost pa 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

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

Najčešće nuspojave bile su gastrointestinalne, neuropsihijatrijske i kožne reakcije, a uključuju mučninu, glavobolju, omaglicu, osip, žgaravicu, abdominalni bol/grčeve i proljev.

Manje često zabilježene su druge nuspojave kao što su anoreksija, poremećaji spavanja, depresija, tjeskoba/nervoza, razdražljivost, euforija, dezorijentacija, halucinacije, tinitus i epifora.

Abnormalne laboratorijske nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja uključivale su: leukopeniju, povišene vrijednosti ALAT (SGPT), ASAT (SGOT), eozinofiliju, neutropeniju, trombocitopeniju.

Sa širom primjenom dodatno su zabilježene sljedeće nuspojave:

Poremećaji imunološkog sustava

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju, angioedem, dispneju, vaskulitis, urtikariju, artritis, mialgiju, artralgiu i intersticijski nefritis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Poremećaji kože

Fotosenzitivnost, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, ekfolijativni dermatitis, multiformni eritem, svrbež, leukocitoklastični vaskulitis

Infekcije i infestacije

Pseudomembranozni kolitis, vaginalna kandidijaza

Poremećaji probavnog sustava

Pankreatitis (rijetko), hepatitis, žutica uključujući i kolestatsku žuticu

Pretrage

Povišene vrijednosti na pretragama jetrene funkcije, povišena kreatinin kinaza (CK)

*Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva**

Tendinitis, ruptura tetiva

*Poremećaji živčanog sustava**

Poremećaji živčanog sustava/psihijatrijski poremećaji

Polineuropatija uključujući Guillaine-Barréov sindrom, egzacerbacija miastenije gravis, parestezija, hipoestezija, konvulzije, tremor, mioklonus, poremećaj okusa.

*Psihijatrijski poremećaji**

Konfuzija, psihički poremećaji uključujući psihotične reakcije

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Agranulocitoza, hemolitička anemija, ponekad povezana s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Zatajenje bubrega

*Poremećaji uha i labirinta**

Gubitak sluha

*Poremećaji oka**

Smetnje vida

*Srčani i krvožilni poremećaji***

Vrlo rijetko: produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija (uključujući *torsades de pointes*) mogu nastati uz neke kinolone uključujući norfloksacin.

* 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, artralgiya, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom i neuralgijom, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaje spavanja, anksioznost, napadaje panike, depresiju i suicidalne ideje), narušeno pamćenje i koncentracija i 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 nedavnog akutnog predoziranja, potrebno je isprazniti želudac izazivanjem povraćanja ili ispiranjem želuca, a bolesnika treba pažljivo nadzirati te primijeniti simptomatsko i potporno liječenje. Mora se održavati adekvatna hidracija. Zbog mogućnosti produljenja QT intervala potrebno je napraviti kontrolni EKG nalaz.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; kinoloni.

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 s DNK girazom
2. Inhibicija opuštanja namotane DNK

3. Poticanje cijepanja dvostruke uzvojnice DNK

Trizolin 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 negativnih bakterije, a piperazin na 7. mjestu odgovoran je za aktivnost na *Pseudomonas*.

Mehanizam (mekhanizmi) nastanka rezistencije

Glavni mehanizam rezistencije na kinolone, pa tako i norfloksacin, događa se putem mutacija u genima koji kodiraju DNK girazu i topoisomerasu IV, koji su mete djelovanja kinolona. Dodatni mehanizmi rezistencije uključuju mutacije u proteinima stanične membrane, koji mijenjaju staničnu permeabilnost te razvoj efluksnih 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 njihove kombinacije (npr. kotrimoksazol).

Granične vrijednosti

Prema EUCAST-u koristi se klinički MIC koji razlikuje osjetljive (S) od rezistentnih (R) patogena, a ti su :

Entero-bacteriaceae S<0,5 mcg/ml, R>1 mcg/ml

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

Osjetljivost

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

Često osjetljivi sojevi:
Gram negativni aerobi:
<i>Aeromonas hydrophilia</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Salmonella spp.</i>
<i>Shigella spp.</i>
Sojevi kod kojih je moguća stečena rezistencija:
Gram pozitivni aerobi:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus (uključujući sojeve koji stvaraju penicilinazu)</i>
<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>

5.2. Farmakokinetička svojstvaApsorpcija

Norfloksacin se brzo apsorbira nakon oralne primjene. U zdravih dobrovoljaca, apsorbiralo 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. Srednja vrijednost poluvijeka u plazmi je 3 do 4 sata i nije ovisna o dozi.

Distribucija

Donja tablica prikazuje srednje vrijednosti koncentracije norfloksacina u raznim tekućinama i tkivima mjerene 1 do 4 sata nakon primjene dvostruke doze od 400 mg (osim ako je drugačije 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 doze 2 x 200 mg).

Biotransformacija

Norfloksacin se u urinu pojavljuje u obliku norfloksacina i šest djelatnih metabolita slabijeg antimikrobnog djelovanja. Prekursorni spoj čini više od 70% ukupno izlučenog lijeka. Na baktericidno djelovanje norfloksacina ne utječe pH urina.

Eliminacija

Norfloksacin se metabolizira te izlučuje putem bilijarne i renalne ekskrecije. Nakon jednostruke doze od 400 mg norfloksacina, izmjerena je srednja vrijednost antimikrobne aktivnosti od 278, 773 i 82 µg norfloksacina/g fecesa, nakon 12, 24 odnosno 48 sati.

Renalna ekskrecija događa se putem glomerularne filtracije i ukupne tubularne sekrecije, što se vidi kroz visoku stopu renalnog klirensa (oko 275 ml/min). Nakon jednostruke doze od 400 mg, postiže se koncentracija u urinu od 200 ili više 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.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Djelotvornost je uglavnom ovisna o omjeru C_{max} (vršne koncentracije u serumu) i MIC (minimalne inhibitorne koncentracije) za patogen te omjeru AUC (površine ispod krivulje) i MIK-a za taj patogen.

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 zgloboj 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 plodnost 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 od onih predviđenih za ljude, uočen je povećani postotak gubitaka embrija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

povidon
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
natrijev laurilsulfat
talk

Film ovojnica:

hipromeloza
makrogol 400
titanijev dioksid (E171)
talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 (2 x 10) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-501776505

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23.01.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20.05.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. siječnja 2025.