

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Norfloxacină Atb 400 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține norfloxacină 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz-cărămiziu, cu diametrul de 12 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Infecții acute și cronice, complicate și necomPLICATE ale tractului urinar ce pot include:

- cistită acută complicată și necomPLICATĂ

În cistita acută complicată și necomPLICATĂ, Norfloxacină Atb trebuie utilizată numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.

- Infecții complicate la nivelul tractului urinar (cu excepția pielonefritei complicate)
- Infecție acută la nivelul tractului urinar la bărbați
- Prostatită bacteriană
- Uretrită gonococică și cervicită gonococică determinate de *Neisseria gonorrhoeae* susceptibilă la tratament
- Epididimo-orhită, inclusiv cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae* susceptibilă la tratament

Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

Se recomandă efectuarea antibiogramei înainte de inițierea tratamentului, deși tratamentul poate fi început înainte ca rezultatele antibiogramei să fie disponibile.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Adulți și pacienți vârstnici cu funcție renală normală:*

*Infecții necomplicate ale tractului urinar inferior (de exemplu cistită):* 400 mg norfloxacină de două ori pe zi, timp de 3 zile.

*Infecții complicate ale tractului urinar inferior și infecții necomplicate ale tractului urinar superior:* 400 mg norfloxacină de două ori pe zi, timp de 7-10 zile.

*Prostatită bacteriană cronică:* 400 mg norfloxacină de două ori pe zi, timp de 4-6 săptămâni sau mai mult

*Gonoree:* 400 mg norfloxacină de două ori pe zi, timp de 3-7 zile, dar poate fi administrată și o doză unică de 2 - 3 comprimate filmate de norfloxacină.

*Infecții cronice, recidivante ale tractului urinar:* 400 mg norfloxacină de două ori pe zi, timp de până la 12 săptămâni.

*Pacienți cu insuficiență renală:*

În cazul pacienților cu insuficiență renală având clearance-ul creatininei mai mare de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dar care nu necesită hemodializă, dozele zilnice de norfloxacină sunt cele recomandate la adulți.

În cazul în care clearance-ul creatininei este mai mic de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, doza trebuie redusă la 400 mg o dată pe zi.

Pacienților hemodializați, cu diureză prezentă, li se recomandă jumătate din doza de la adulți.

Pacienților cu dializă peritoneală cronică (DPC) cu diureză prezentă, li se recomandă aceeași doză ca pentru pacienții cu funcție renală normală.

*Pacienți vârstnici:*

În absența insuficienței renale nu sunt necesare modificări ale dozei. În cazul insuficienței renale (clearance al creatininei mai mic de 30/ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), se recomandă 400 mg norfloxacină o dată pe zi.

*Copii și adolescenți*

Norfloxacină nu se administrează la copii și adolescenți (vezi pct. 4.3). Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Comprimatele filmate vor fi înghițite întregi, cu suficient lichid. Comprimatele filmate nu trebuie rupte sau mestecate.

Prezența alimentelor în stomac poate să scadă ușor sau să întârzie absorbția norfloxacinăi.

De aceea, norfloxacină trebuie administrată în condiții de repaus alimentar, cu o cantitate suficientă de apă (cu o oră înainte de masă sau cu 2 ore după masă). Nu trebuie administrată cu lapte sau produse lactate.

Se recomandă un interval de 2 ore între administrarea comprimatelor filmate de norfloxacină și utilizarea de multivitamine, medicamente ce conțin fier sau zinc, magneziu sau aluminiu, sucralfat sau didanozină, care reduc absorbția de norfloxacină (vezi și pct. 4.5.).

### **4.3 Contraindicații**

-Hipersensibilitate la norfloxacină, alte chinolone sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

-Antecedente de tendinopatie la administrarea de fluorochinolone.

-Sarcină și alăptare.

-Copii și adolescenți aflați în perioada de creștere.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Utilizarea norfloxacinăi trebuie evitată la pacienții care au prezentat în trecut reacții adverse grave la utilizarea medicamentelor care conțin chinolone sau 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 adverse grave la medicament, prelungite, invalidante și posibil ireversibile*

La pacienții cărora li s-au administrat chinolone și fluorochinolone, indiferent de vârsta acestora și de factorii de risc preexistenți, au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (care persistă timp de luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează diferite sisteme din organism, uneori fiind implicate mai multe sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzitiv). Administrarea norfloxacină trebuie oprită imediat, la primele semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant pentru recomandări.

Reacții de fotosensibilizare au fost observate la pacienții care sunt expuși la lumină solară puternică sau la raze UV artificiale în timpul tratamentului cu norfloxacină. Trebuie evitată expunerea la lumină solară puternică. Dacă apar reacții de fotosensibilizare tratamentul trebuie întrerupt.

Norfloxacină trebuie utilizată cu prudență la pacienții care suferă de miastenia gravis.

### **Tendinită și ruptură de tendon**

Tendinita și ruptura de tendon (mai ales la nivelul tendonului lui Ahile, fără a se limita la acesta), uneori bilaterală, poate surveni în primele 48 ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone, apariția acestora fiind raportată chiar și timp de până la câteva luni de la oprirea tratamentului. Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu transplant de organ solid și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. Prin urmare, utilizarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată.

La primul semn de tendinită (de exemplu umflare însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu norfloxacină trebuie oprit și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Membrul (membrele) afectat(e) trebuie tratat(e) în mod corespunzător (de exemplu prin imobilizare). Nu trebuie utilizați corticosteroizi dacă apar semne de tendinopatie.

Norfloxacină va fi utilizată cu precauție la persoane cu diferite afecțiuni neurologice, ateroscleroză cerebrală, epilepsie, sau alte afecțiuni care predispun la convulsii.

Dacă pe parcursul tratamentului cu norfloxacină apar semne clinice de afectare a sistemului nervos (convulsii, agitație psihomotorie, cefalee, creșterea tensiunii intracraniene, psihoză toxică), administrarea medicamentului va fi întreruptă și se vor institui măsurile terapeutice adecvate.

### *Neuropatie periferică*

La pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone au fost raportate cazuri de polineuropatie senzorială sau senzorial-motorie care determină parestezie, hipoestezie, disestezie sau slăbiciune. Pacienții tratați cu norfloxacină trebuie sfătuiți să informeze medicul, înainte de a continua tratamentul, în cazul în care apar simptome de neuropatie, cum sunt durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală, slăbiciune, în scopul de a preveni apariția unei afecțiuni potențial ireversibile. (vezi pct. 4.8)

În timpul tratamentului, microorganismele patogene inițial sensibile pot dezvolta o rezistență specifică la norfloxacină, ceea ce impune o reconsiderare a măsurilor terapeutice.

Aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv în cazul norfloxacină, a fost raportată apariția de colită pseudomembranoasă, cu forme ușoare până la forme cu risc vital. De aceea este important diagnosticul diferențial la pacienții cu diaree apărută după administrarea unor medicamente antibacteriene. Studiile au arătat că o toxină produsă de *Clostridium difficile* reprezintă cauza principală a colitei asociate utilizării antibioticelor. Dacă se suspectează sau se confirmă colita asociată cu *Clostridium difficile*, orice antibiotic neutilizat în mod specific împotriva *C. difficile* trebuie întrerupt. În funcție de necesitatea clinică, este necesară păstrarea echilibrului hidroelectrolitic, administrarea de suplimente proteice, tratamentul antibiotic contra *C. difficile* și consult chirurgical.

În timpul tratamentului, poate să apară suprainfecție cu *Candida albicans*.

La pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, în timpul tratamentului cu chinolone, incluzând și norfloxacină s-au raportat, rar, reacții hemolitice.

Sunt necesare precauții când se administrează fluorochinolone, inclusiv norfloxacină, la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt de exemplu:

- sindrom QT prelungit congenital
- administrarea concomitentă a medicamentelor cunoscute pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu antiaritmice clasa IA și III, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice)
- dezechilibrul electrolitic necorectat (de exemplu hipopotasemie, hipomagnezemie)
- vârstnici
- boli cardiace (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic, bradicardie)  
(vezi pct. 4.2 *Vârstnici*, pct. 4.5, 4.8 și 4.9).

Studiile epidemiologice raportează o creștere a riscului de anevrism și disecție de aortă după administrarea de fluorochinolone, în special la populația în vârstă.

Prin urmare, fluorochinolonele trebuie utilizate doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale cunoscute de boală anevrismală sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic și/sau disecție de aortă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni predispozante la anevrism sau disecție de aortă (de exemplu, sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos – forma vasculară, arterită Takayasu, arterită cu celule gigante, boala Behcet, hipertensiune arterială, ateroscleroză cunoscută). În caz de dureri abdominale, toracice sau dorsalgii apărute brusc, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat unui medic dintr-un serviciu de urgență.

#### Copii și adolescenți

Ca și în cazul altor chinolone, a fost demonstrat faptul că norfloxacină provoacă artropatii la animalele tinere. Nu există date adecvate privind siguranța utilizării de norfloxacină la această categorie de vârstă.

În caz de dureri abdominale, toracice sau dorsalgii apărute brusc, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat unui medic dintr-un serviciu de urgență.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

*Anticoagulante orale:* norfloxacină potențează efectele anticoagulantelor orale prin deplasarea acestora de pe situsurile de legare de proteinele plasmatică și predispune la hemoragii, ceea ce face necesară monitorizarea timpului de protrombină și ajustarea dozelor de anticoagulant.

*Teofilină:* norfloxacină crește concentrația plasmatică a teofilinei putând să apară semnele clinice ale supradozajului cu teofilină. De aceea, trebuie avută în vedere monitorizarea concentrațiilor plasmatică ale teofilinei și ajustarea corespunzătoare a dozei.

*Fenbufen:* date din studii non-clinice arată că administrarea concomitentă a chinolonei cu fenbufen poate determina apariția convulsiilor. De aceea această asociere trebuie evitată.

*Ciclosporină:* concentrația plasmatică a ciclosporinei crește, făcând necesară ajustarea dozelor și monitorizarea concentrației plasmatică.

*Cafeină:* norfloxacină crește concentrația plasmatică a cafeinei prin diminuarea metabolizării hepatice a acestei substanțe.

*Nitrofurantoină:* între cele două substanțe apare un antagonism, similar celui care apare între nitrofurantoină și alte medicamente din grupul chinolonei.

*Probenecid:* administrarea concomitentă nu modifică concentrația plasmatică a norfloxacină, dar scade excreția sa urinară.

*Didanozină:* didanozina nu trebuie administrată concomitent cu nici o fluorochinolone, deoarece poate reduce absorbția digestivă a acestora.

*Glibenclamida*: la administrarea concomitentă cu norfloxacină, a fost raportat un efect crescut al derivatului de sulfoniluree, putând determina hipoglicemie severă. Se recomandă monitorizarea glicemiei în cazul administrării concomitente.

*Corticosteroizi*: administrarea concomitentă de chinolone și corticosteroizi poate crește riscul de tendinită sau ruptură de tendon.

Medicamentele care conțin *multivitamine, fier sau zinc, antiacidele sau sucralfatul* nu trebuie administrate concomitent cu norfloxacină. Acestea trebuie administrate la interval de minim 2 ore de norfloxacină, deoarece pot interfera cu absorbția substanței active, determinând scăderea concentrațiilor plasmatiche sau urinare de norfloxacină.

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

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii sau dezvoltării embrionare/fetale. Nu este de așteptat un efect malformativ la om. Până în prezent, utilizarea norfloxacinei în cursul unui număr limitat de sarcini nu a indicat reacții adverse ale norfloxacinei asupra sarcinii sau asupra nou-născutului. Totuși, absența acestui risc poate fi evidențiată numai prin studii epidemiologice.

În perioada imediat postnatală și la animalele tinere, după expunerea la chinolone, s-au observat efecte asupra cartilajelor imature. Din cauza riscului afectării articulare la făt, nu se recomandă administrarea fluorochinolonei în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Norfloxacină se excretă în laptele matern. În timpul alăptării este contraindicată administrarea acestui medicament.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Norfloxacină are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În urma utilizării acestui medicament pot apărea reacții adverse la nivelul sistemului nervos central: cefalee, vertij, fatigabilitate (vezi pct. 4.8.).

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse 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).

##### *Tulburări hematologice și limfatice:*

Mai puțin frecvente: leucopenie, eozinofilie, neutropenie, trombopenie, scăderea hematocritului.

Rare: anemie hemolitică, uneori asociată cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază.

##### *Tulburări ale sistemului imunitar:*

Rare: reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, dispnee, vasculită, urticarie, artrită, mialgii, artralгии, nefrită interstițială.

Foarte rare: edem Quincke, urticarie, șoc anafilactic.

##### *Tulburări ale sistemului nervos:*

Mai puțin frecvente: cefalee, vertij, tulburări de somn, depresie, anxietate/nervozitate, convulsii.

Rare: fatigabilitate, parestezie, insomnii, tremurături, mioclonii, polinevrite, polineuropatie, sindrom Guillaine-Barré (polinevrită acută idiopatică).

*Tulburări oculare:*

Rare: epifora, tulburări de vedere.

*Tulburări acustice și vestibulare:*

Foarte rare: tinitus.

*Tulburări cardiace:*

Rare: palpitații;

Cu frecvență necunoscută: aritmie ventriculară și torsada vârfului (raportată în special la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT), prelungirea intervalului QT pe ECG (vezi pct. 4.4 și 4.9.)

*Tulburări gastro-intestinale:*

Mai puțin frecvente: greață, pirozis, dureri/spasme abdominale, vărsături, anorexie, diaree, xerostomie, constipație, flatulență, dispepsie.

Rare: disfație, colită pseudomembranoasă, pancreatită, tulburări ale gustului.

*Tulburări hepato-biliare:*

Mai puțin frecvente: creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (TGP, TGO), creșterea fosfatazei alcaline, a lactatdehidrogenazei și a bilirubinemiei.

Rare: hepatită, icter, inclusiv icterul colestatic.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

Mai puțin frecvente: erupții cutanate.

Rare: fotosensibilitate, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă, eritem polimorf, prurit.

Foarte rare: necroză epidermică toxică (sindrom Lyell).

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:*

Rare: artrită, mialgie, artralgie, tendinită, exacerbarea miasteniei gravis.

Foarte rar: ruptură de tendon (tendon achilian).

*Tulburări renale și ale căilor urinare:*

Mai puțin frecvente: creșterea creatininemiei.

Rare: creșterea valorilor serice ale ureei, insuficiență renală.

*Tulburări ale aparatului genital și sânului:*

Mai puțin frecvente: vulvo-vaginită, suprainfecție cu *Candida*.

\*Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (până la luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează câteva, uneori mai multe aparate, sisteme și organe și simțuri, (inclusiv reacții precum tendinită, ruptură de tendon, artralgie, durere la nivelul extremităților, tulburări ale mersului, neuropatii asociate cu parestezie, depresie, oboseală, afectare a memoriei, tulburări ale somnului și afectare a auzului, vederii, gustului și mirosului), în asocierie cu utilizarea chinolonelor și fluorochinolonelor, 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. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
str. Aviator Major Ștefan Sănătescu nr.48, sector 1  
București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### 4.9 Supradozaj

##### Simptome

Administrarea de norfloxacină în exces poate provoca: greață, vărsături, diaree, iar în cazuri mai severe: amețea, oboseală, confuzie și convulsii.

##### Tratament

În cazul supradozajului se instituie tratament simptomatic: lavaj gastric, provocarea vărsăturilor, supraveghere clinică, tratament de susținere a funcțiilor vitale, hidratare adecvată. Trebuie monitorizată ECG, din cauza posibilității de prelungire a intervalului QT.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

*Grupa farmacoterapeutică:* chinolone antibacteriene, fluorochinolone, codul ATC: J01MA06.

##### *Mecanism de acțiune:*

Norfloxacină are acțiune bactericidă, împiedicând sinteza ADN-ului cromozomial bacterian.

La nivel molecular, 3 evenimente au fost atribuite norfloxacinii în celulele *Escherichia coli*:

- (1) inhibarea reacției de superspiralare ADN, ATP-dependentă, catalizată de ADN-girază.
- (2) inhibarea relaxării ADN superspiralat.
- (3) promovarea ruperii lanțurilor ADN dublu catenar.

Norfloxacină este un antibiotic cu spectru larg de activitate față de microorganisme aerobe Gram-pozitiv și Gram-negativ. Eficacitatea antimicrobiană este redusă la un pH scăzut și la concentrații mari de ioni de magneziu.

Atomul de fluor din poziția 6 îi conferă activitate antibacteriană asupra germenilor Gram-negativ, iar gruparea piperazinil din poziția 7 este responsabilă de acțiunea anti-*Pseudomonas*.

##### *Valori critice (CLSI)*

Valori critice ale CMI separă tulpinile bacteriene sensibile de cele rezistente:  $S \leq 4 \mu\text{g/ml}$  și  $R \geq 16 \mu\text{g/ml}$ .

Pentru *Neisseria gonorrhoeae* valori critice ale CMI nu sunt stabilite.

##### Specii sensibile:

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selecționate; sunt necesare informații locale despre rezistență, în special pentru tratarea infecțiilor severe.

| Microorganisme  | Prevalența rezistenței în UE |
|---|------------------------------|
| <b>SPECII SENSIBILE</b>   |                              |
| <b>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</b>                             |                              |
| <i>Bacillus cereus</i>  |                              |
| <i>Enterococcus faecalis</i>  | 13-64%                       |
| Streptococi grup G  |                              |
| <i>Staphylococcus coagulazo-negativ</i>                               | 0-80%                        |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (numai speciile metilino-sensibile)      |                              |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> (numai speciile metilino-sensibile) | 7-22%                        |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i>                                   | 0-17%                        |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                                       | 0-67%                        |

|  |        |
|--|--------|
| <i>Streptococcus viridans</i>  |        |
| <b>Microorganisme aerobe Gram-negativ</b>                              |        |
| <i>Aeromonas hydrophilia</i>   | 0-33%  |
| <i>Campylobacter fetus subsp. Jejuni</i>                               |        |
| <i>Citrobacter koseri</i> (anterior <i>Citrobacter diversus</i> )      | 0%     |
| <i>Citrobacter freundii</i>  | 0-33%  |
| <i>Edwardsiella tarda</i>  |        |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>  | 0-67%  |
| <i>Enterobacter agglomerans</i>  |        |
| <i>Enterobacter cloacae</i>  | 0-36%  |
| <i>Escherichia coli</i> enterotoxigen                                  |        |
| <i>Escherichia coli</i>  | 0-75%  |
| <i>Hafnia alvei</i>  | 0%     |
| <i>Haemophilus ducreyi</i>   |        |
| <i>Haemophilus influenzae</i>  |        |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>  | 0-27%  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 0-13%  |
| <i>Morganella morganii</i>   | 0-53%  |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *   |        |
| <i>Plesiomonas shigello</i> <i>Shigella</i> <i>Shigella ides</i>       |        |
| <i>Proteus mirabilis</i>   | 0-33%  |
| <i>Proteus vulgaris</i>  | 0-7%   |
| <i>Providencia rettgeri</i>  | 0-33%  |
| <i>Providencia stuartii</i>  | 0-100% |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | 0-47%  |
| <i>Pseudomonas cepacia</i>   |        |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i>   |        |
| <i>Pseudomonas stutzeri</i>  |        |
| <i>Salmonella spp.</i>   | 0-8%   |
| <i>Salmonella typhi</i>  |        |
| <i>Serratia marcescens</i>   | 0-27%  |
| <i>Shigella spp.</i>   | 0-17%  |
| <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>   |        |
| <b>Altele</b>  |        |
| <i>Flavobacterium spp.</i>   |        |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>  |        |
| <b>Rezistente</b>  |        |
| <b>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</b>                              |        |
| <i>Enterococcus spp.</i> (altele decât <i>Enterococcus faecalis</i> )  |        |
| <i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la metilina                     |        |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> rezistent la metilina                |        |
| <b>Microorganisme aerobe Gram-negativ</b>                              |        |
| <i>Acinetobacter spp.</i>  |        |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>   | 0-93%  |
| <b>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv</b>                            |        |
| <i>Actinomyces spp.</i>  |        |
| <i>Clostridium spp.</i> (altele decât <i>Clostridium perfringens</i> ) |        |
| <b>Microorganisme anaerobe Gram-negativ</b>                            |        |
| <i>Bacteroides spp.</i>  |        |



\*Valorile critice nu sunt stabilite.

#### *Mecanismul/ele rezistenței*

Principalul mecanism al rezistenței la chinolone, incluzând norfloxacină, se produce prin mutații succesive la nivelul genelor care codifică ADN-giraza și topoizomeraza IV, țintele acțiunii chinolonelor. Mecanisme suplimentare ale rezistenței includ mutații la nivelul proteinelor membranare celulare, care modifică permeabilitatea și mecanismele pompelor de eflux.

Nu există rezistență încrucișată între norfloxacină și antibiotice cu care nu sunt înrudite structural, cum sunt: peniciline, cefalosporine, tetraciline, macrolide, aminoglicozide și sulfonamide, 2,4-diaminopirimidine sau asocieri de medicamente (co-trimoxazol).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție*

După administrare orală, norfloxacină se absoarbe rapid. Concentrația plasmatică maximă este mai scăzută dacă se administrează în timpul mesei. La voluntarii sănătoși, cel puțin 30-40% din doza administrată este absorbită.

După o doză orală de 400 mg, concentrația plasmatică de aproximativ 1,5 mcg/ml este atinsă într-o oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3-4 ore și nu depinde de doză.

#### *Distribuție*

Următoarele reprezintă concentrații plasmatiche medii ale norfloxacină, în diferite țesuturi și fluide ale organismului, după 1-4 ore de la administrarea celor 2 doze de 400 mg norfloxacină, dacă nu este indicat altfel:

|                 |           |
|-----------------|-----------|
| Parenchim renal | 7,3 μg/g  |
| Prostată        | 2,5 μg/g  |
| Lichid seminal  | 2,7 μg/ml |
| Testicule       | 1,6 μg/g  |
| Uter/col uterin | 3,0 μg/g  |
| Vagin           | 4,3 μg/g  |
| Trompe uterine  | 1,9 μg/g  |
| Lichid biliar   | 6,9 μg/ml |

Legarea de proteinele plasmatiche este în proporție mai mică de 15%.

Norfloxacină 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/zi produce concentrații la nivel renal de 3,9 până la 16,2 μg/g, care depășesc semnificativ concentrațiile plasmatiche (de 100-300 ori). Concentrațiile maxime urinare după o doză de 400 mg se observă după 2 ore și sunt de aproximativ 478 mg/l; concentrațiile din prostată (0,7-4,7 μg/g) sunt mai mici, dar și acestea depășesc concentrațiile plasmatiche. Concentrațiile norfloxacină în bilă și ductul biliar primar sunt de 0,15-4,5 μg/g și, respectiv 0,4-4 μg/g, fiind de 3-7 ori mai mari decât cele plasmatiche. 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 plasmatiche. Concentrațiile din spută, amigdale, ovare și peretele veziculei biliare sunt similare sau ușor mai scăzute decât concentrațiile plasmatiche. Concentrațiile maxime ale norfloxacină în urină sunt de aproximativ 100 ori mai mari decât CMI<sub>90</sub> pentru majoritatea patogenilor cauzatori ai infecțiilor de tract urinar. Similar, concentrațiile din fecale depășesc semnificativ valorile CMI<sub>90</sub> pentru numeroși patogeni intestinali.

#### *Metabolizare*

În organismul animalelor de laborator și cel uman, norfloxacină este metabolizată numai într-o măsură limitată. La om, 80% din norfloxacină este eliminată în formă nemodificată. Norfloxacină 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*

Norfloxacină este eliminată prin urină, bilă și fecale.

Excreția renală se produce prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După o doză unică de 400 mg concentrația urinară atinge o valoare mai mică de 200 μg/ml la voluntarii sănătoși și rămâne mai mare de 12 μg/ml, timp de cel puțin 12 ore.

Au fost identificați 6 produși de metabolizare ai norfloxacinii, cu activitate antimicrobiană similară norfloxacinii.

Activitatea bactericidă a norfloxacinii nu este influențată de pH-ul urinar.

*Pacienți vârstnici:* excreția norfloxacinii este ușor redusă, dar absorbția nu pare a fi influențată.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 4 ore.

*Pacienți cu insuficiență renală:* excreția renală este sensibil redusă în cazul unui clearance al creatininei sub 30 ml/min. La acești pacienți, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare poate atinge 8 ore sau mai mult. Existența insuficienței renale nu pare să afecteze absorbția norfloxacinii.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La administrarea norfloxacinii puilor de câine cu vârsta de 3-5 luni, în doze de 4 ori sau mai mari decât cele recomandate la om, s-a observat apariția de eroziuni ale cartilajului articular. Aceste modificări nu au mai fost observate la puii de câine cu vârsta de peste 6 luni.

Studiile de teratogenicitate efectuate la șoareci și șobolani și studiile asupra fertilității la șoareci în urma administrării unor doze de 30-50 de ori mai mari decât dozele recomandate la om, nu au demonstrat efect teratogen și toxic fetal.

Embriotoxicitatea a fost observată la iepuri la doze de 100 mg/kg și zi.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Celuloză microcristalină tip 101

Croscarmeloză sodică

Copovidonă (Plasdonă S 630)

Stearat de magneziu

#### *Film Opadry II Pink 85F24297*

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol/PEG 3350

Talc

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Antibiotice S.A.

Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13541/2020/01**

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2016

Data reînnoirii autorizației: Noiembrie 2020

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .