

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nolicin 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține norfloxacină 400 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: galben portocaliu S (E110) 0,5 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, de culoare portocalie, puțin biconvexe, cu un mic șanț central pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

- Cistita acută la femei
- Cistita recurentă la femei
- Infecția acută de tract urinar inferior la bărbați
- Prostatita bacteriană cronică
- Gonoree
- Profilaxia infecțiilor urinare recurente frecvente

Trebuie luate în considerare reglementările oficiale naționale de utilizare corectă a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Indicații	Doze zilnice	Durata tratamentului
Tratament		
Cistita acută la femei	2 x 400 mg	3 - 7 zile
Cistita recurentă la femei	2 x 400 mg	7 - 14 zile
Infecția acută de tract urinar inferior la bărbați	2 x 400 mg	7 - 14 zile

Prostatită cronică bacteriană	2 x 400 mg	4 - 6 săptămâni sau mai mult
Gonoree*	2 x 400 mg	3 - 7 zile
Gastroenterita bacteriană	2 x 400 mg	până la 5 zile
Infecții recurente frecvente de tract urinar	2 x 400 mg	Până la 12 săptămâni

*In gonoree, poate fi administrată și o doză unică de 2 - 3 comprimate.

Comprimatele pot fi administrate pe stomacul gol, cu puțin lichid sau în timpul mesei. În timpul tratamentului trebuie menținută o diureză normală.

Copii

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

Vârșnici

Studiile asupra farmacocineticii nu au arătat modificări semnificative comparativ cu pacienții mai tineri, în afara prelungirii ușoare a timpului de înjumătățire. În absența insuficienței renale, nu este necesară ajustarea dozei. Un număr limitat de studii clinice au arătat că Nolicin este bine tolerat.

Pacienți cu insuficiență renală

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

Pacienții sub hemodializă, cu diureză prezentă, vor primi de asemenea jumătate din doza recomandată (reducerea dozei se va face prin dublarea intervalului dintre doze).

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

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la norfloxacină, alte chinolone sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină și alăptare.
- Medicamentul nu va fi administrat la copii și adolescenți, datorită lipsei experienței de utilizare a medicamentului la aceste grupe de vârstă, precum și datorită faptului că posibilitatea lezării cartilajelor articulare de creștere nu poate fi exclusă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nolicin trebuie administrat cu precauție pacienților cu tulburări ale SNC (în special celor cu epilepsie și alte afecțiuni care pot provoca convulsii).

În timpul tratamentului, pacienții vor evita expunerea directă, excesivă la lumina solară. Dacă apare fotosensibilitate, tratamentul va fi întrerupt.

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

Trebuie asigurată o hidratare adecvată a pacientului. În insuficiența renală, dozele vor fi ajustate în consecință.

În timpul tratamentului cu chinolone, au fost raportate cazuri izolate de tendinită sau chiar de ruptură de tendon. Dacă apare durere la nivelul tendoanelor și/sau la primele semne de tendinită, se recomandă întreruperea tratamentului. În timpul tratamentului și în perioada imediat următoare, pacienții vor evita activitatea fizică excesivă.

Aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, incluzând norfloxacină, a fost raportată colita 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.

Se recomandă precauție la utilizarea fluorochinolonelor, incluzând norfloxacină, la pacienții cu risc crescut de prelungire a intervalului QT, de exemplu:

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

Pacienții vârstnici și femeile pot fi mai sensibili la medicamentele care prelungesc intervalul QTc. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se utilizează fluorochinolone, inclusiv norfloxacină, la aceste grupe de populație. (Vezi pct. 4.2 Vârstnici, pct. 4.5, 4.8, 4.9).

Colorantul galben portocaliu S (E 110) poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Norfloxacină, utilizată concomitent cu teofilina sau ciclosporina, determină creșterea nivelului concentrației plasmatică ale acestora, de aceea se recomandă determinarea concentrațiilor lor plasmatică.

Administrarea concomitentă de norfloxacină și anticoagulante orale (warfarină) determină creșterea efectului lor terapeutic.

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

Dacă norfloxacină este utilizată concomitent cu alte medicamente care conțin fier, aluminiu, bismut, magneziu, calciu sau zinc, se formează complexe mari (chinolonă-metal), care nu sunt absorbite. Pacienții vor lua antiacide, sucralfat și medicamente care conțin aceste elemente, la interval de două ore după administrarea Nolicin.

Administrarea concomitentă de chinolone și corticosteroizi poate crește riscul de tendinită sau ruptură de tendon.

De asemenea, la administrarea concomitentă cu norfloxacină, a fost raportată creșterea efectului medicamentelor antidiabetice (sulfoniluree).

Utilizarea concomitentă de norfloxacină și nitrofurantoină determină reducerea efectelor ambelor medicamente.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu a fost stabilită siguranța administrării medicamentului la femei gravide sau care alăptează.

Sarcina

De aceea medicamentul nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

În timpul tratamentului, alăptarea trebuie întreruptă.

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

Nolicin prezintă efecte minore sau moderate asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. În cazuri rare, chinolonele pot provoca convulsii, de aceea nu trebuie administrate pacienților cu istoric de convulsii.

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

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

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție:

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

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice		eozinofilie, leucopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar				reacții alergice (urticarie, erupții tranzitorii, prurit, reacție anafilactică), reacții cutanate severe	
Tulburări psihice				confuzie, iritabilitate, frică, halucinații	
Tulburări ale sistemului		durere de cap, amețeli, depresie	fatigabilitate	somnolență, agitație	

nervos					
Tulburări acustice și vestibulare				tinitus	
Tulburări cardiace					aritmie ventriculară și torsada vârfurilor (raportată predominant la pacienții cu factori de risc de prelungire a intervalului QT), prelungire a intervalului QT evidențiat prin ECG (vezi pct. 4.4 și 4.9)
Tulburări gastro-intestinale	greață	anorexie, diaree		colită pseudomembranoasă	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				tendinită sau ruptură de tendon, de obicei în asociere cu alți factori nocivi	
Investigații diagnostice		creșterea transaminazelor, fosfatazei alcaline și lactat dehidrogenazei (LDH)	creșterea uremiei și creatininemiei și scăderea hematocritului		

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 <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

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

În cazul supradozajului, trebuie instituit tratament simptomatic și monitorizare ECG, datorită riscului de prelungire a intervalului QT.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: fluorochinolone, codul ATC: J01MA06

Mecanism de acțiune

Norfloxacină este un excelent antiseptic urinar. Nu este utilizată în infecțiile sistemice. Acționează asupra microorganismelor aerobe gram-negative și asupra unor microorganisme gram-pozitive.

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

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

Relația PK/PD

Eficacitatea terapeutică este dependentă în principal de C_{max} (concentrație plasmatică maximă): CMI (concentrație inhibitorie minimă), raportul dintre patogen și ASC (aria de sub curba concentrație, în funcție de timp).

Mecanismul de rezistență

Mecanismul major de rezistență la chinolone, inclusiv la norfloxacină, este prin mutații ale genelor care codifică ADN giraza și topoizomeraza IV, enzimele țintă ale acțiunii chinolonelor. Mecanismele adiționale includ mutații ale proteinelor de membrană celulară, care modifică permeabilitatea membranei și acțiunea pompelor de eflux.

Nu există rezistență încrucișată între norfloxacină și substanțe active fără structură similară, cum sunt penicilinele, cefalosporinele, tetracilinele, macrolidele, aminociclitoli și sulfonamidele, 2, 4 diaminopirimidinele sau ascoieri ale acestora (de exemplu, cotrimoxazol).

Valori de separare

Valorile clinice EUCAST ale CMI, de separare a patogenilor susceptibili (S) de cei rezistenți (R) sunt:

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

Pentru *Neisseria gonorrhoeae* și alte specii, valorile CMI nu sunt precizate.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței poate varia geografic și în funcție de timp pentru specii anume, de aceea sunt necesare informații locale asupra rezistenței, în special când trebuie tratate infecții severe. Informațiile de mai jos reprezintă un ghid aproximativ asupra probabilității sensibilității micro-organismelor la norfloxacină.

Specii frecvent susceptibile:
Aerobi Gram-negativi:
<i>Aeromonas hydrophilia</i>
<i>Proteus vulgaris</i>

<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Shigella</i> spp.
Specii pentru care apariția rezistenței ar constitui o problemă:
Aerobi Gram-pozitivi:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (inclusiv tulpinile producătoare de penicilinază)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Aerobi Gram-negativi:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>

5.2 Proprietăți farmacinetice

Absorbție

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

Concentrația stabilă apare după 2 zile.

Distribuție

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

În continuare sunt prezentate concentrațiile norfloxacină în diferite țesuturi:

<u>Țesut sau fluid</u>	<u>Concentrație</u>
Parenchimul renal	7,3 μg/g
Prostată	2,5 μg/g
Peretele vezicii urinare	3,0 μg/g
Fluidul seminal	2,7 μg/ml
Testicule	1,6 μg/g
Uter/cervix	3,0 μg/g
Ovare	1,9 μg/g
Vagin	4,3 μg/g
Bilă	6,9 μg/ml

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 plasmatice (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 plasmatică. 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 plasmatică. 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 plasmatică. Concentrațiile din spută, amigdale, ovare și peretele veziculei biliare sunt similare sau ușor mai scăzute decât concentrațiile plasmatică.

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

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. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3-4 ore.

La 24 ore după administrarea unei doze orale de 100-800 mg, 33 până la 39% din doza administrată este excretată prin urină. La doze mai mari (1600 mg), 47,8% din doză este excretată prin urină, 5-8% sub formă de metaboliți.

Norfloxacină este eliminată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

Într-o măsură mai mică, norfloxacină este de asemenea excretată în bilă (2-3%).

Peste 30% din doza orală este excretată în fecale.

În caz de insuficiență renală, modificările farmacocineticii norfloxacină depind de gradul disfuncției. Cu toate modificările farmacocinetice (timp prelungit de atingere a concentrațiilor plasmatică maxime, timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit și excreție prelungită), concentrațiile norfloxacină în tractul urinar sunt mari, ceea ce permite un tratament eficient al infecțiilor.

5.3 Date preclinice de siguranță

La utilizarea îndelungată a norfloxacină la animalele tinere, s-au observat leziuni la nivelul cartilajelor articulare.

La doze mari de norfloxacină și pH de 6 sau mai mare, la șobolani și câini a apărut cristaluria.

În studiile la animale nu au apărut efecte teratogenice, mutagenice sau carcinogenice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu
Povidonă
Amidonglicolat de sodiu tip A
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film
Hipromeloză
Talc
Dioxid de titan (E 171)
Galben portocaliu S (E110)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

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

Nu sunt necesare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7701/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2016