

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

Norfloxacin Laropharm 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**

Comprimat filmat.

Comprimate filmate biconvexe, de culoare galbenă cu diametru 12 mm, având gravat pe una din fețe un șanț median cu rol de design.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Norfloxacin Laropharm este indicat în tratamentul infecțiilor cu germeni sensibili la norfloxacină.

Acestea includ:

- cistite acute necomplicate la femei sub 65 ani,
- alte infecții urinare joase incluzând infecții ale prostatei și infecții urinare înalte cu germeni sensibili la adult,
- uretrită gonococică la bărbați fără semne clinice de diseminare pelvină, infecție gonococică endocervicală fără semne clinice de diseminare pelvină.

Trebuie avute în vedere ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a antibioticelor.

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

**4.2 Doze și mod de administrare**

Pentru administrare orală.

Doze*Copii și adolescenți*

Nu este indicată administrarea de norfloxacină la copii și adolescenți (vezi pct. 4.3.).

### *Adulți*

În cistite acute necomplicate la femei sub 65 ani: 800 mg norfloxacină pe zi, în 2 prize, timp de 3 zile. Alte infecții urinare joase incluzând infecții ale prostatei și infecții urinare înalte cu germeni sensibili la adult: 800 mg norfloxacină pe zi, în 2 prize; durata tratamentului trebuie individualizată în funcție de afecțiune.

### *Vârstnici*

La vârstnicii care au funcția renală normală, se pot administra aceleași doze de norfloxacină ca și la adulții cu funcție renală normală.

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

### *Pacienți cu insuficiență renală:*

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

Nu există date disponibile privind administrarea norfloxacină la valori ale clearance-ului creatininei mai mici de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Mod de administrare:

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 conținând fer sau zinc, magneziu sau aluminiu, sucralfat sau didanozină, care reduc absorbția de norfloxacină (vezi și pct. 4.5.).

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la norfloxacină sau la un alt chimioterapic din grupa chinolonelor sau la oricare dintre excipienții produsului enumerați la pct. 6.1.

Tendinopatie determinată de fluorochinolone în antecedente (vezi pct.4.4 și 4.8)

Copii și adolescenții în perioada de creștere datorită lipsei experienței de utilizare a medicamentului la aceste grupe de vârstă, precum și datorită faptului că posibilitatea leziunilor cartilajelor articulare de creștere nu poate fi exclusă.

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6)

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

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.

În timpul tratamentului cu norfloxacină, foarte rar pot să apară tendinite, care pot evolua spre ruptură de tendon, în special a celui achilian. Aceste reacții au fost observate în special la pacienții vârstnici și la cei cărora li se administrează concomitent glucocorticoizi. Apariția semnelor de tendinită impune întreruperea administrării medicamentului și instituirea unui tratament adecvat.

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.

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

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

În timpul tratamentului, poate să apară suprainfecție cu microorganisme rezistente (*Clostridium difficile*, *Candida*).

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

#### Tulburări cardiace

Foarte rar, tratamentul cu unele chinolone a fost asociat cu prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă și cazuri izolate de aritmie-extrem de rar chiar torsada vârfurilor. Ca și la alte medicamente care prelungesc intervalul QT se recomandă prudență în administrarea norfloxacină la pacienții:

-sindrom QT prelungit congenital

-administrarea concomitentă a medicamentelor cunoscute pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu antiaritmice clasa IA și III, antidepresive triciclice, macrolide, antipsihotice)

-dezechilibru electrolitic necorectat (de exemplu hipopotasemie, hipomagneziemie)

-vârstnici

-boli cardiace (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic, bradicardie) (vezi pct. 4.5, pct. 4.8, pct. 4.9)

#### **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.

*Glibenclamidă:* 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 plasmatice 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, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice). (vezi pct. 4.4.).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene.

În absența efectelor teratogene la animale, un efect malformativ la om nu este de așteptat.

Până în prezent utilizarea norfloxacină la gravide într-un număr mic de cazuri nu a determinat efecte malformative sau fetotoxice. Totuși, absența acestui risc poate fi evidențiată numai prin studii epidemiologice. Pe de altă parte, la copii, în caz de administrare postnatală au fost evidențiate afectări articulare legate de administrarea de chinolone.

Datorită riscului afectării articulare după administrarea postnatală nu se recomandă administrarea fluorochinolonei în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

În timpul alăptării este contraindicată administrarea norfloxacină, deoarece aceasta este excretată în laptele matern.

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

Norfloxacin Laropharm nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar pacienții trebuie avertizați asupra posibilelor reacții adverse care pot să apară (vertij, crize convulsive, halucinații).

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la administrarea norfloxacină sunt tulburări gastro-intestinale, ale sistemului nervos, psihice și cutanate și includ greață, cefalee, amețeli, erupții cutanate, pirozis, dureri/crampe abdominale și diaree. Mai puțin frecvent s-au raportat: anorexie, tulburări de somn, depresie, anxietate/nervozitate iritabilitate, euforie, dezorientare, halucinații, tinitus și hiperlacrimare.

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând 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).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
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	Reacții anafilactice/anafilactoides(vezi pct.4.4.) Edem Quincke și urticarie

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee, vertij, tulburări de somn, depresie, anxietate/nervozitate, convulsii
	Rare	Parestezii, insomnii, polineuropate inclusiv sindromul Guillain-Barré și convulsii, posibila exacerbare a miasteniei gravis(vezi pct.4.4) tremurături, mioclonii, polinevrite
Tulburări oculare	Rare	Tulburări de vedere, epifora
Tulburări cardiace	Rare	Palpitații
	Cu frecvență necunoscută	Aritmie ventriculară și torsada vârfurilor (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	Disfagie, colită pseudomembranoasă, pancreatită, tulburări ale gustului.
Tulburări hepato-biliare	Mai puțin frecvente	Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (ASAT, ALAT), creșterea fosfatazei alcaline, a lactatdehidrogenazei și a bilirubinemiei.
	Rare	Hepatită, icter, inclusiv icterul colestatic.
Afecțiuni cutanate sau ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate
	Rare	Eritem multiform (sindrom Stevens–Johnson), dermatită exfoliativă, prurit, fotosensibilizare(vezi pct.4.4)
	Foarte rare	Necroză epidermică toxică (sindrom Lyell).
Tulburări ale aparatului genital	Mai puțin frecvente	Vulvo-vaginită, suprainfecție cu <i>Candida</i> .
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Artrite, mialgie, artralgie, tendinite, exacerbarea miasteniei gravis
	Foarte rare	Rupturi de tendon(tendonul achilian)(vezi pct.4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente:	Creșterea creatininemiei.
	Rare	Creșterea valorilor serice ale ureei, insuficiență renală.

#### 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, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

#### **4.9 Supradozaj**

##### *Simptomatologie*

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

#### *Tratament*

În caz de supradozaj se recomandă lavaj gastric sau provocarea vărsăturilor, supraveghere clinică, tratament de susținere a funcțiilor vitale, hidratare adecvată.

În cazul supradozajului, se instituie tratament simptomatic. Trebuie monitorizată ECG, datorită posibilității de prelungire a intervalului QT.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, chinolone antibacteriene, fluorochinolone, codul ATC: J01MA06

#### *Mecanism de acțiune*

Norfloxacină inhibă sinteza acidului dezoxiribonucleic bacterian, având efect bactericid.

Norfloxacină acționează asupra *Escherichia coli*, inhibând ADN giraza, enzimă bacteriană, influențând procesele de supraspiralare, relaxare și desfacere a catenei duble a ADN.

Rar se observă apariția rezistenței datorată mutațiilor spontane. Enterobacteriile dezvoltă rareori rezistență. Rezistența apare mai frecvent la *Pseudomonas aeruginosa* și la tulpinile metilino-rezistente de stafilococi. Rezistența nu este mediată de plasmide. Este rezultatul unor 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. Între norfloxacină și alte fluorochinolone poate apărea rezistență încrucișată.

#### *Efecte farmacodinamice*

Norfloxacină este un agent antibacterian din clasa chinolonelor. Atomul de fluor din poziția 6 îi conferă activitate antibacteriană asupra germenilor Gram-negativi, iar gruparea piperazinil din poziția 7 îi conferă acțiunea antipseudomonas.

#### *Eficacitate și siguranță*

Norfloxacină este un excelent antiseptic urinar. Nu este utilizată în infecțiile sistemice. Norfloxacină are un spectru larg antibacterian asupra germenilor aerobi Gram-pozitivi și Gram-negativi. Eficacitatea antimicrobiană este redusă la un pH scăzut și la concentrații mari de ioni de magneziu. Spectrul antibacterian natural al norfloxacină cuprinde:

- specii sensibile în mod obișnuit: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus* indol pozitiv, *Morganella morganii* (*Proteus morganii*), *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Edwardsiella tarda*, *Hafnia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Flavobacterium*, *Staphylococcus aureus* și *saprofiliticus*, *Shigella*, *Salmonella typhi*, *Campylobacter parahemolyticus*, *Bacillus cereus*, *Neisseria gonorrhoeae* producătoare sau nu de penicilinază, *Haemophilus influenzae*;

- specii care pot fi sensibile: *Enterococcus*, *Ureaplasma urealyticum*;

-specii rezistente în mod obișnuit: germeni anaerobi - *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* altele decât *C. perfringens*.

Norfloxacină prezintă antagonism față de nitrofurantoină.

Datorită structurii chimice norfloxacină este activă pe germenii rezistenți la acid nalidixic și la derivații chimici asemănători.

Nu s-a observat rezistență încrucișată la norfloxacină și derivații asemănători: acid nalidixic, acid oxolinic, cinoxacină, flumechină și acid pipemidic.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție*

După administrare orală, norfloxacină se absoarbe rapid în proporție de 35 – 40%.  
Concentrația plasmatică maximă este mai scăzută dacă se administrează în timpul mesei.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 – 4 ore. Norfloxacină se leagă de proteinele plasmatică în proporție mai mică de 15%.

#### *Distribuție*

După administrarea orală norfloxacină se distribuie în: zona corticală a rinichiului; bilă; lichidul prostatic; lichidul amniotic.

#### *Metabolizare*

Au fost identificați 6 produși de metabolizare ai norfloxacină, care posedă activitate antimicrobiană similară norfloxacină, la un nivel scăzut față de aceasta.

#### *Eliminare*

Norfloxacină se excretă pe cale renală: 70% sub formă nemetabolizată și 30% sub formă de metaboliți. Excreția renală se datorează unei filtrări glomerulare și a unei secreții tubulare; clearance-ul renal este aproximativ 275 ml/minut – 320 ml/minut. Conform datelor din literatură, 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 30 μg/ml timp de cel puțin 12 ore. Activitatea bactericidă a norfloxacină nu este influențată de pH-ul urinei.

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

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 corp/zi.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu:*

Celuloză microcristalină  
Amidon de porumb  
Povidonă K 30  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Carmeloză sodică  
Amidonglicolat de sodiu tip A  
Stearat de magneziu

#### *Film:*

Opadry II Yellow 85F22192 care conține:  
Alcool polivinilic parțial hidrolizat  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 3350  
Oxid galben de fer (E 172)  
Talc  
Galben de chinolină lac de aluminiu (E 104)  
Oxid negru de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

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

Cutie cu un blister din PVC/Al cu 10 comprimate filmate.

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

Fără cerințe speciale.

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

S.C. LAROPHARM S.R.L.,  
Șoseaua Alexandriei nr. 145A, Bragadiru, județul Ilfov, România  
Tel/Fax: +4 021 369 32 02/03/06  
e-mail: [contact@laropharm.ro](mailto:contact@laropharm.ro)

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

8249/2015/01

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

Data reînnoirii autorizației: Octombrie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2015

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