

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norsept, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg norfloksacyny (*Norfloxacinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

17,70 mg laktozy jednowodnej w tabletki,

0,50 mg żółcieni pomarańczowej (E 110) w tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekane, okrągłe, dwustronnie wypukłe, barwy pomarańczowej, grawerowane znakiem „~”

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Powikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego.

Niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego.

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

Zapalenie cewki moczowej, w tym przypadku wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*.

Niepowikłane ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek.

Bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.

Zapalenie jąder i najądrzy, w tym przypadki wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*.

Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić (jeśli jest to możliwe) wrażliwość wyhodowanego szczepu bakteryjnego. Jednak leczenie norfloksacyną można rozpocząć przed otrzymaniem wyników testu oporności na lek.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wskazanie	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Niepowikłane zakażenie dolnych dróg moczowych (np. zapalenie pęcherza)*	400 mg dwa razy na dobę	3 dni
Zakażenia dróg moczowych	400 mg dwa razy na dobę	7-10 dni
Przewlekłe nawracające zakażenia dróg moczowych**	400 mg dwa razy na dobę	do 12 tygodni

* badania przeprowadzone na 600 osobowej grupie pacjentów wykazały dużą skuteczność i tolerancję norfloksacyny w trwającym 3 dni leczeniu niepowikłanych zakażeń dróg moczowych.

** jeśli w ciągu 4 pierwszych tygodni leczenia otrzymuje się wystarczające zahamowanie zakażenia, dawkę leku można zmniejszyć do 400 mg na dobę.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Norfloksycynę można stosować w leczeniu pacjentów z niewydolnością nerek. W badaniach przeprowadzonych u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym od 30 ml/min/1,73 m², nie wymagających hemodializy, okres półtrwania norfloksacyny w osoczu wynosił około 8 godzin. Badania kliniczne wykazały, że średni okres półtrwania u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min/1,73 m² nie różnił się w porównaniu do pacjentów z klirensiem kreatyniny od 10 do 30 ml/min/1,73 m². U tych pacjentów zaleca się stosowanie norfloksacyny w dawce 400 mg raz na dobę. Po podaniu norfloksacyny w tej dawce stężenie w tkankach i płynach ustrojowych przekracza najmniejsze stężenie hamujące wzrost (MIC) większości drobnoustrojów wrażliwych na ten lek.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku badania farmakokinetyczne nie wykazały znaczących zmian w porównaniu do młodszych pacjentów, poza niewielkim wydłużeniem okresu półtrwania. U pacjentów z wydolnymi nerkami norfloksacyna jest dobrze tolerowana i nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Sposób podawania

Norsept należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku lub spożyciu mleka, popijając szklanką wody.

Produktów wielowitaminowych oraz innych zawierających żelazo lub cynk, leków zobojętniających zawierających magnez lub glin, sukralfatu, a także produktów zawierających dydanozynę, nie należy przyjmować w ciągu 2 godzin od przyjęcia norfloksacyny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na norfloksycynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne antybiotyki z grupy fluorochinolonów.
- Stosowanie u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Długotrwałe, zaburzące sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane leku

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

Norfloksacyny nie należy stosować u pacjentów, u których stwierdzono drgawki w wywiadzie lub u których występuje ryzyko napadów padaczkowych, chyba że jej konieczność zastosowanie jest bezwzględnie konieczne. Rzadko obserwowano wystąpienie drgawek po norfloksacynie.

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

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

U pacjentów przyjmujących leki z grupy chinolonów mogą wystąpić reakcje fotowrażliwości w wyniku narażenia na intensywne światło słoneczne. Podczas leczenia należy unikać nasłonecznienia. Jeśli wystąpi tego typu reakcja, leczenie należy przerwać.

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

Należy zachować ostrożność stosując norfloksacynę u pacjentów z miastenią, ze względu na ryzyko zaostrzenia przebiegu choroby i zagrażającego życiu osłabienia mięśni oddechowych.

Reakcje hemolityczne są rzadko opisywane u pacjentów z utajonym lub jawnym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, przyjmujących antybiotyki z grupy chinolonów z norfloksacyną włącznie.

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty po przyjęciu fluorochinolonów, zwłaszcza w populacji osób w podeszłym wieku. Z tego względu u osób, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaków oraz osób z wcześniej rozpoznany tętniak aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi do wystąpienia tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty (np. zespół Marfana, postać naczyniowa zespołu Ehlersa-Danlosa, zapalenie tętnic Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, potwierdzona miażdżycza tętnic) fluorochinolony można stosować jedynie po uprzedniej starannej ocenie korzyści i ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia.

Należy pouczyć pacjenta, że jeśli wystąpi u niego nagły ból brzucha, pleców lub ból w klatce piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza w oddziale ratunkowym.

Zaburzenia serca

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

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

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

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

Zaburzenia widzenia

Jeśli w trakcie przyjmowania leku Norsept pogorszy się wzrok lub wystąpią inne zaburzenia widzenia, należy natychmiast zasięgnąć porady okulisty.

Dzieci i młodzież

Podobnie jak inne chinolony, norfloksacyna może wywoływać artropatię stawów u zwierząt przed zakończeniem okresu dojrzewania.

Ze względu na niedostateczną liczbę badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania norfloksacyny u dzieci, nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w okresie wzrostu.

Produkt leczniczy zawiera laktozę i żółcień pomarańczową (E 110)

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Lek może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Probenecyd zmniejsza wydalanie norfloksacyny z moczem, nie wpływając na jej stężenie w surowicy.
- Nitrofurantoina może zmniejszać działanie przeciwbakteryjne norfloksacyny.
- Norfloksacyna zwiększa stężenie teofiliny w osoczu oraz ryzyko wystąpienia związanych z tym działań niepożądanych (rzadkie przypadki). Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego stosowania obu tych leków, konieczne jest monitorowanie stężenia teofiliny i odpowiednia modyfikacja dawkowania.
- Norfloksacyna zwiększa stężenie cyklosporyny w surowicy. Jeśli jednoczesne stosowanie obu tych leków jest konieczne, należy monitorować stężenie cyklosporyny w surowicy i odpowiednio modyfikować jej dawkowanie.
- Norfloksacyna może nasilać przeciwzkrzepowe działanie warfaryny oraz innych doustnych leków z tej grupy, poprzez wypieranie ich z połączeń z albuminami surowicy. Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego stosowania obu tych leków, konieczne jest oznaczanie parametrów krzepnięcia, a szczególnie czasu protrombinowego.
- Norfloksacyna nasila hipoglikemizujące działanie glibenklamidu (sulfonilomocznika), zwiększając ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii. Podczas stosowania obu leków należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.
- Jednoczesne stosowanie norfloksacyny z produktami wielowitaminowymi oraz innymi zawierającymi żelazo lub cynk, lekami zobojętniającymi, sukralfatem oraz dydanozyną, może

zmniejszać wchłanianie norfloksacyny z przewodu pokarmowego, zmniejszając jej stężenie w surowicy i moczu. Produktów tych nie należy stosować jednocześnie z norfloksacyną oraz do 2 godzin przed podaniem lub po podaniu norfloksacyny.

- Niektóre chinolony, w tym norfloksacyna, mogą wpływać na metabolizm kofeiny, zmniejszając jej klirens i wydłużając okres półtrwania w osoczu.
- W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że chinolony w połączeniu z fenbufenem mogą wywoływać drgawki. Należy unikać jednoczesnego stosowania obu tych leków.

Leki powodujące wydłużenie odstępu QT

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania norfloksacyny u kobiet w ciąży. Norfloksacyna, podobnie jak inne chinolony, wywołuje artropatię u zwierząt w okresie dojrzewania, dlatego nie zaleca się stosowania jej podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie ustalono także czy norfloksacyna przenika do mleka matki, dlatego też nie zaleca się stosowania jej u kobiet karmiących piersią.

Płodność

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie udowodniono, że norfloksacyna ma działanie teratogenne lub mutagenne.

W badaniach przeprowadzonych na samicach królików, którym podawano wysokie dawki norfloksacyny, obserwowano embriotoksyczność.

U makaków obserwowano poronienia bez występowania działania teratogenne. Znaczenie tych wyników dla ludzi jest wątpliwe.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane związane ze stosowaniem norfloksacyny mogą ograniczać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W przeprowadzonych badaniach klinicznych częstość występowania niepożądanych działań leku wynosiła około 3%.

Do najczęściej występujących objawów należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, neuropsychiatryczne i reakcje skórne, w tym: nudności, bóle głowy, zawroty głowy, wysypka, zgaga, bóle lub skurcze brzuszne oraz biegunka.

Do rzadziej występujących działań niepożądanych należały: brak łaknienia, zaburzenia snu, depresja, lęk lub nerwowość, pobudliwość, euforia, dezorientacja, omamy, szumy uszne i łzawienie.

Poniżej wymieniono działania niepożądane norfloksacyny, według klasyfikacji układów i narządów.

Badania diagnostyczne

Leukopenia, zwiększenie aktywności AlAT (SGPT), AspAT (SGOT), eozynofilia, neutropenia, trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, duszność, zapalenie naczyń, pokrzywka, zapalenie stawów, bóle stawów i mięśni oraz śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nadwrażliwość na światło, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, świąd.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzekomobloniaste zapalenie jelit, zapalenie trzustki (rzadko).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zapalenie wątroby, żółtaczka, w tym żółtaczka cholestatyczna i podwyższone wartości parametrów czynności wątroby.

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Zapalenie ścięgien, pęknięcie ścięgna, zaostrzenie przebiegu miastonii, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej.

*Zaburzenia układu nerwowego**

Polineuropatia, w tym zespół Guillain-Barré, parestezje, drgawki, drżenia, drgawki miokloniczne, zaburzenia smaku.

*Zaburzenia psychiczne**

Reakcje psychotyczne, dezorientacja.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niedokrwistość hemolityczna niekiedy związana z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Grzybica pochwy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niewydolność nerek.

*Zaburzenia oka**

Zaburzenia widzenia.

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: arytmia komorowa i zaburzenia typu *torsade de pointes* (notowane przeważnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4 i 4.9).

* W związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów, w niektórych przypadkach niezależnie od istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzących sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy i narządy oraz zmysły (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami, depresja, zmęczenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia snu i zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu norfloksacyny należy opróżnić żołądek, prowokując wymioty lub stosując płukanie żołądka. Pacjenta należy uważnie obserwować i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie. Należy monitorować zapis EKG, gdyż może wystąpić wydłużenie odstępu QT.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: fluorochinolony, kod ATC: J 01 MA 06

Norfloksacyna jest lekiem o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, należącym do grupy fluorochinolonów. Bakteriobójcze działanie norfloksacyny związane jest z blokowaniem gyrazy DNA i topoisomerazy IV, enzymów uczestniczących w syntezie bakteryjnego DNA.

Norfloksacyna wykazuje szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego wobec bakterii tlenowych Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Nasilone działanie przeciwko drobnoustrojom Gram-ujemnym jest związane z obecnością atomu fluoru w pozycji 6, natomiast fragment piperazynolowy w pozycji 7 warunkuje działanie przeciwko pałeczkom *Pseudomonas*.

Stężenie graniczne

Do oceny wrażliwości drobnoustrojów stosuje się międzynarodową standaryzację wg. wytycznych NCCLS (ang. National Committee for Clinical Laboratory Standards).

Podstawą do zakwalifikowania danego szczepu bakterii do kategorii wrażliwy lub oporny jest stężenie graniczne (ang. breakpoint) – najmniejsze stężenie leku, hamujące wzrost bakterii (ang. minimal inhibitory concentration - MIC).

MIC

Szczepy wrażliwe (S) $\leq 4 \mu\text{g/ml}$

Szczepy odporne (R) $\geq 16 \mu\text{g/ml}$

Dla *Neisseria gonorrhoeae* stężenie graniczne MIC nie zostało określone.

Wrażliwość

Częstość występowania oporności może różnić się dla poszczególnych gatunków drobnoustrojów, w zależności od terenu występowania i czasu. Dlatego ważne jest uzyskanie informacji o lokalnej oporności drobnoustrojów, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. Informacje zawarte w poniższej tabeli dają tylko przybliżone wskazówki na temat oporności lub wrażliwości drobnoustrojów na norfloksacynę.

Drobnoustroje	Częstość występowania oporności (Unia Europejska)
---------------	--

WRAŻLIWE	
Gram-dodatnie tlenowe	
<i>Bacillus cereus</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	13 do 64%
Paciorkowce z grupy G	
<i>Staphylococcus koagulazo-ujemny</i>	0 do 80%
<i>Staphylococcus aureus</i> (tylko wrażliwy na metycylinę)	0 do 20%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (tylko wrażliwy na metycylinę)	7 do 22%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (tylko wrażliwy na metycylinę)	0 do 17%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 do 67%
Paciorkowce zieleniace	
Gram-ujemne tlenowe	
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	0 do 33%
<i>Campylobacter fetus subsp. jejuni</i>	
<i>Citrobacter koseri</i> (dawniej <i>Citrobacter diversus</i>)	0%
<i>Citrobacter freundii</i>	0 do 33%
<i>Edwardsiella tarda</i>	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 do 67%
<i>Enterobacter agglomerans</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 do 36%
Enterotoksynogenna <i>Escherichia coli</i>	
<i>Escherichia coli</i>	0 do 75%
<i>Hafnia alvei</i>	0%
<i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 do 27%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 do 13%
<i>Morganella morganii</i>	0 do 53%
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	0 do 33%
<i>Proteus vulgaris</i>	0 do 7%
<i>Providencia rettgeri</i>	0 do 33%
<i>Providencia stuartii</i>	0 do 100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 do 47%
<i>Pseudomonas cepacia</i>	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	
<i>Salmonella spp.</i>	0 do 8%
<i>Salmonella typhi</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	0 do 27%
<i>Shigella spp.</i>	0 do 17%
<i>Shigella boydii</i>	
<i>Shigella dysenteriae</i>	
<i>Shigella sonnei</i>	
<i>Vibrio cholerae</i>	
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
Inne	
<i>Flavobacterium spp.</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	

OPORNE	
Gram–dodatnie tlenowe	
<i>Enterococcus spp.</i> (inne niż <i>E. faecalis</i>)	
Oporne na metycylinę <i>Staphylococcus aureus</i>	
Oporne na metycylinę <i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Gram–ujemne tlenowe	
<i>Acinetobacter spp.</i>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 do 93%
Gram–dodatnie beztlenowe	
<i>Actinomyces spp.</i>	
<i>Clostridium spp.</i> (inne niż <i>C. perfringens</i>)	
Gram–ujemne beztlenowe	
<i>Bacteroides spp.</i>	
<i>Fusobacterium spp.</i>	

* stężenie graniczne nieokreślone

Mechanizm oporności

Oporność na chinolony, w tym na norfloksacynę, występuje na skutek mutacji w genach kodujących dwa enzymy bakteryjne: gyrazę DNA i topoiizomerazę IV, będące celem działania chinolonów. Mechanizm oporności polega na zmianie sekwencji aminokwasów w podjednostce A gyrazy bakteryjnej w wyniku mutacji, na zaburzeniu barier przepuszczalności błon komórkowych dla chinolonów i na aktywnym wypompowywaniu leku z komórki.

Nie ma oporności krzyżowej pomiędzy norfloksacyną i lekami przeciwbakteryjnymi o odmiennej strukturze chemicznej, takimi jak, penicyliny, cefalosporyny, tetracykliny, makrolidy, aminocyklitole, sulfonamidy, 2,4-diaminopirymidyny, lub ich połączeniami (na przykład ko-trimoksazol).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym norfloksacyna szybko się wchłania z przewodu pokarmowego. U zdrowych ochotników wchłanianie się co najmniej od 30 do 40% doustnej dawki norfloksacyny. To sprawia, że C_{max} uzyskane 1 godzinę po podaniu norfloksacyny w dawce 400 mg wynosi 1,5 µg/ml.

Dystrybucja

Norfloksacyna wiąże się z białkami surowicy w 10-15%. Stężenia norfloksacyny w wybranych tkankach i płynach ustrojowych uzyskane w ciągu 1-4 godzin po dwukrotnym podaniu dawki 400 mg przedstawiono w tabeli poniżej.

Tkanka lub płyn	Stężenie leku w tkance lub płynie
Mięszn nerki	7,3 µg/g
Gruzoł krokowy	2,5 µg/g
Płyn nasienny	2,7 µg/ml
Jądro	1,6 µg/g
Pochwa	4,3 µg/g
Jajowód	1,9 µg/g
Macica lub szyjka macicy	3,0 µg/g
Żółć*	6,9 µg/ml

* po podaniu 2 dawek po 200 mg

Metabolizm

Norfloksacyna jest metabolizowana do 6 mniej aktywnych metabolitów.

Eliminacja

Średni okres półtrwania norfloksacyny w surowicy wynosi od 3 do 4 godzin i nie zależy od dawki.

Norfloksacyna jest wydalana z żółcią oraz przez nerki z moczem. Lek wydalany jest z moczem w postaci niezmienionej oraz metabolitów, zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i wydzielania cewkowego. Klirens nerkowy wynosi około 275 ml/min.

U zdrowych ochotników, po jednorazowym podaniu 400 mg norfloksacyny, stężenie leku w moczu osiąga wartość 200 µg/ml lub więcej i utrzymuje się na poziomie ponad 30 µg/ml co najmniej przez 12 godzin. Przez pierwsze 24 godziny, z moczem wydalane jest od 33 do 48% leku. Wartość pH moczu nie wpływa na siłę bakteriobójczego działania norfloksacyny.

Pozostała część dawki jest wydalana z kałem. Po jednorazowym podaniu 400 mg norfloksacyny jej stężenie w kale wynosiło 278 µg/g, 773 µg/g i 82 µg/g, odpowiednio po 12, 24 i 48 godzinach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U młodych psów (3-5 miesięcznych), którym podawano norfloksacynę w dawce ponad 4-krotnie wyższej niż u ludzi, stwierdzono uszkodzenie chrząstek stawowych w przeciążonych stawach. Podobne zmiany obserwowano podczas podawania leków należących do grup o podobnej strukturze chemicznej. U psów 6-miesięcznych i starszych, zmiany te nie występowały.

W badaniach na myszach i szczurach, którym podawano doustne dawki norfloksacyny 30-50-krotnie wyższe od stosowanych u ludzi, nie stwierdzono, by norfloksacyna działała teratogennie lub toksycznie na płody.

Badania na królikach wykazały, że norfloksacyna podawana w dawce 100 mg/kg mc./dobę działa embriotoksycznie.

Mimo że badania przeprowadzone na makakach nie wykazały działania teratogenego norfloksacyny, to po dawkach kilkukrotnie przekraczających dawkę leczniczą u ludzi obserwowano u nich zwiększenie liczby poronień.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (12)
Sodu laurylosiarczan
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Wapnia stearynian

Skład otoczki

Hypromeloza (E 5)
Hypromeloza (E 15)
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol (4000)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żółcień pomarańczowa (E 110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium lub pojemnik polietylenowy z zatyczką z pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Opakowanie jednostkowe zawiera 10 lub 20 tabletek powlekanych w blistrach lub 20 tabletek powlekanych w pojemniku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 11028

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2004 r.

Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.01.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO