

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NOLICIN, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera 400 mg norfloksacyny (*Norfloxacinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane są pomarańczowe, okrągłe, lekko wypukłe, z rowkiem podziału z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nolicin stosuje się w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na norfloksacyne:

- powikłane lub niepowikłane, ostre lub przewlekłe zakażenia górnych i dolnych dróg moczowych obejmujące: zapalenie pęcherza, zapalenie miedniczek nerkowych, przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego, zakażenie dróg moczowych związane z chirurgicznymi zabiegami urologicznymi, pęcherz neurogeny lub kamica nerkowa.

Należy sprawdzić, jeżeli jest to możliwe, wrażliwość drobnoustroju, wywołującego zakażenie, na norfloksacyne. Jednakże terapię norfloksacyną można rozpocząć jeszcze przed otrzymaniem wyników testu wrażliwości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki należy połykać, popijając szklanką wody przynajmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku lub po przyjęciu pokarmu mlecznego.

W ciągu 2 godzin od zażycia norfloksayny nie należy przyjmować preparatów wielowitaminowych, suplementów minerałów (np. żelaza, cynku, glinu lub magnezu), leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających magnez lub glin, sukralfatu lub didanozyny.

Należy sprawdzić, jeżeli jest to możliwe, wrażliwość drobnoustroju, wywołującego chorobę, na norfloksacyne. Jednakże terapię norfloksacyną można rozpocząć jeszcze przed otrzymaniem wyników testu wrażliwości.

Wskazania	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Niepowikłane zakażenia dolnych dróg moczowych (np. zapalenie miedniczek nerkowych)	400 mg dwa razy na dobę	3 dni
Zakażenia dróg moczowych	400 mg dwa razy na dobę	7 do 10 dni

Przewlekłe, powracające zakażenia dróg moczowych*	400 mg dwa razy na dobę	do 12 tygodni
---	-------------------------	---------------

* jeżeli w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenie przyniosło odpowiedni efekt terapeutyczny, można zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Nolicin.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Norfloksacyna może być stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/ min/ 1,73 m², niewymagających hemodializy, średni okres półtrwania norfloksacyny w surowicy wynosił w przybliżeniu 8 godzin. Badania kliniczne wykazały brak różnic w średnim okresie półtrwania norfloksacyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/ min/1,73 m² w porównaniu do pacjentów z klirensiem kreatyniny 10-30 ml/min/1,73 m². W związku tym, w tej grupie pacjentów zalecana dawka norfloksacyny wynosi 400 mg raz na dobę. Przy takiej dawce stężenie norfloksacyny w odpowiednich tkankach i płynach ustrojowych przekracza wartości MIC (najmniejsze stężenie leku hamujące wzrost drobnoustrojów) określone dla większości drobnoustrojów wrażliwych na tę substancję czynną.

Dawkowanie u pacjentów w wieku podeszłym

Badania farmakokinetyczne nie wykazały znaczących zmian w farmakokinetyce norfloksacyny u pacjentów w wieku podeszłym w porównaniu do pacjentów młodszych, z wyjątkiem nieznacznego wydłużenia średniego okresu półtrwania. U pacjentów w wieku podeszłym z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Ograniczone badania kliniczne wykazały, że norfloksacyna jest dobrze tolerowana.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na norfloksacynę, inne składniki produktu leczniczego lub inne leki z grupy chinolonów.

Produktu leczniczego Nolicin nie należy podawać dzieciom i młodzieży w okresie rozwoju. Nie należy stosować produktu leczniczego Nolicin u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego (zwłaszcza z padaczką i innymi stanami, mogącymi wywoływać drgawki), produkt leczniczy Nolicin należy podawać ostrożnie.

W przypadku wystąpienia ciężkiej i długotrwałej biegunki w trakcie lub po leczeniu norfloksacyną lub innymi chinolonami należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego (zagrożające życiu, potencjalnie kończące się zgonem). W tym przypadku należy niezwłocznie przerwać leczenie norfloksacyną i wdrożyć odpowiednie leczenie. Leki hamujące perystaltykę jelit są przeciwwskazane.

Wykazano, że norfloksacyna, podobnie jak i inne chinolony wywołuje reakcje o typie fotowrażliwości. W czasie leczenia pacjent powinien unikać nadmiernego narażenia na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe. W przypadku wystąpienia nadwrażliwości na światło, należy przerwać leczenie.

Należy dbać o prawidłowe nawodnienie pacjenta. U pacjentów z niewydolnością nerek należy odpowiednio zmniejszyć dawkę norfloksacyny.

W piśmiennictwie donoszono o pojedynczych przypadkach zapalenia, a nawet częściowego lub całkowitego zerwania ścięgien (zwłaszcza ścięgna Achillesa) w czasie leczenia chinolonami. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów w wieku podeszłym i pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Zaleca się przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia bólów ścięgien lub pierwszych objawów zapalenia ścięgien. W czasie leczenia i bezpośrednio po jego zakończeniu pacjent powinien unikać nadmiernego wysiłku fizycznego.

Chinolony, w tym również norfloksacyna, mogą spowodować nasilenie objawów miastenii (*Myasthenia gravis*), co może wywołać zagrożającą życiu niewydolność mięśni oddechowych. Produkt leczniczy Nolicin należy podawać ostrożnie u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, zarówno w postaci utajonej jak i czynnej, przyjmujących chinolony, w tym norfloksacynę, bardzo rzadko odnotowywano występowanie reakcji hemolitycznych (patrz punkt 4.8).

Bardzo rzadko stosowanie niektórych leków z grupy chinolonów może powodować wydłużenie odstępu QT w obrazie EKG. Bardzo rzadko obserwowano również występowanie arytmii (włącznie z niezwykle rzadkimi przypadkami zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*). Podobnie jak w przypadku innych leków powodujących wydłużenie odstępu QT, należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu leczniczego Nolicin pacjentom z hipokaliemią, znaczną bradykardią lub przyjmujących leki przeciwarytmiczne klasy Ia lub klasy III. Należy zachować ostrożność stosując niektóre chinolony, w tym norfloksacynę, u pacjentów przyjmujących cyzapryd, erytromycynę, leki przeciwpyschotyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT oraz pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie.

Barwnik azowy (E 110) może powodować reakcje nadwrażliwości, z astmą oskrzelową włącznie. Reakcje nadwrażliwości są częstsze u osób nadwrażliwych na kwas acetylosalicylowy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chinolony, w tym również norfloksacyna, są inhibitorami enzymu CYP1A2 przez co może dojść do interakcji z innymi lekami metabolizowanymi przez ten enzym.

Probenecyd nie wpływa na stężenie norfloksacyny w surowicy, zmniejsza natomiast jej wydalanie z moczem.

Jednoczesne podawanie norfloksacyny i teofiliny może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia teofiliny w surowicy krwi i wystąpienia jej działań niepożądanych. Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie teofiliny w surowicy i odpowiednio zmniejszyć jej dawkę.

Przy jednoczesnym stosowaniu norfloksacyny i cyklosporyny stężenie cyklosporyny wzrasta. Dlatego przy równoczesnym podawaniu obu leków należy kontrolować stężenie cyklosporyny w surowicy i odpowiednio dostosować jej dawkę.

Jednoczesne przyjmowanie norfloksacyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych (warfaryna lub jej pochodne) może wzmacniać działanie leków przeciwzakrzepowych. Jeśli niezbędne jest równoczesne podawanie obu leków należy kontrolować czas protrombinowy lub wykonać inne odpowiednie badania krzepliwości krwi.

Mleko i jogurt (płynne wyroby mleczne) zmniejszają wchłanianie produktu leczniczego Nolicin. Pacjenci powinni zażywać produkt leczniczy Nolicin godzinę przed lub dwie godziny po mlecznym posiłku.

Preparatów wielowitaminowych, suplementów minerałów (np. żelaza, cynku, glinu lub magnezu), leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających magnez lub glin, sukralfatu lub dydanozyny nie należy przyjmować jednocześnie lub w ciągu 2 godzin od zażycia norfloksacyny, ponieważ mogą one wpływać na wchłanianie norfloksacyny zmniejszając jej stężenie w surowicy krwi i w moczu.

Przy jednoczesnym zażywaniu chinolonów i kortykosteroidów może wzrastać ryzyko wystąpienia zapalenia lub naderwania ścięgien.

Jednoczesne stosowanie norfloksacyny i glibenklamidu (pochodna sulfonilomocznika) nasila działanie hipoglikemizujące glibenklamidu. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Niektóre leki z grupy chinolonów, w tym norfloksacyna, mogą wpływać na metabolizm kofeiny, co może prowadzić do zmniejszenia klirensu kofeiny i wydłużenia jej okresu półtrwania w surowicy.

Przy jednoczesnym zażywaniu z nitrofurantoiną działanie obu leków ulega osłabieniu.

Badania na zwierzętach wykazały, że chinolony w skojarzeniu z fenbufenem mogą wywoływać drgawki. Dlatego też należy unikać jednoczesnego podawania norfloksacyny i fenbufenu.

Podczas jednoczesnego podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i chinolonów, w tym norfloksacyny, może zwiększyć się ryzyko stymulacji układu nerwowego oraz wystąpienia napadów drgawek. Dlatego u pacjentów otrzymujących NLPZ należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu produktu leczniczego Nolicin.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego lub mutagennego norfloksacyny. Po zastosowaniu dużych dawek leku u ciężarnych samic królików obserwowano toksyczne działanie norfloksacyny na płód, wtórne do toksycznego działania norfloksacyny na matkę. U małp cynomolgus obserwowano wczesne poronienia bez występowania działania teratogennego. Znaczenie tych badań dla ludzi nie jest jasne.

Bezpieczeństwo stosowania norfloksacyny w czasie ciąży nie zostało zbadane. Jednakże badania na zwierzętach wykazały, że norfloksacyna, podobnie jak i inne chinoliny, powoduje uszkodzenie tkanki chrzęstnej u niedojrzałych osobników. Z tego względu nie należy stosować produktu leczniczego Nolicin w okresie ciąży.

Nie wiadomo czy norfloksacyna przenika do mleka ludzkiego, dlatego też nie należy stosować produktu leczniczego Nolicin w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt leczniczy Nolicin wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń w ruchu. Produkt leczniczy Nolicin może czasami powodować wystąpienie działań niepożądanych (ból głowy, zawroty głowy), które mogą zmniejszać zdolność szybkiego reagowania, szczególnie jeśli pacjent pije jednocześnie napoje alkoholowe.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10000$), w tym pojedyncze przypadki

Działania niepożądane związane ze stosowaniem norfloksacyny:

Badania diagnostyczne:

Niezbyt często: zwiększona aktywność aminotransferaz, zasadowej fosfatazy, dehydrogenazy mleczanowej (LDH)

Rzadko: zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy, zmniejszona wartość hematokrytu

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: w czasie leczenia niektórymi chinolonami, w tym norfloksacyną, może bardzo rzadko dojść do wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowych (w tym typu *torsade de pointes*)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: eozynofilia i leukopenia

Bardzo rzadko: niedokrwistość hemolityczna, czasami związana z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

Zburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy, depresja

Rzadko: zmęczenie

Bardzo rzadko: senność, dezorientacja, niepokój (zwł. ruchowy), pobudliwość, strach, omamy, szum w uszach

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: mdłości

Niezbyt często: anoreksja, biegunka

Bardzo rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo rzadko: częściowe lub całkowite zerwanie ścięgien (szczególnie w połączeniu z innymi szkodliwymi czynnikami), zaostrzenie objawów *myasthenia gravis*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne (pokrzywka, wysypka, świąd, anafilaksja), ciężkie alergiczne reakcje skórne

4.9 Przedawkowanie

Zbyt duże dawki norfloksacyny mogą przede wszystkim wywoływać nudności, wymioty, biegunkę, a w cięższych przypadkach również zawroty głowy, uczucie zmęczenia, dezorientację i drgawki.

Jeśli pacjent zażył zbyt dużą ilość tabletek, należy wykonać płukanie żołądka, uważnie go obserwować i w razie potrzeby zastosować leczenie objawowe. Bardzo ważne jest dobre nawodnienie pacjenta, w celu utrzymania odpowiedniej diurezy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: fluorochinolony; Kod ATC: J01MA06.

Mechanizm działania

Mechanizm działania norfloksacyny polega na hamowaniu syntezy DNA komórki bakteryjnej. Głównym mechanizmem jest hamowanie aktywności enzymu gyrazy DNA (topoizomerazy II). Wyniki dotychczasowych badań wskazują na to, że gyraza rozszczepia łańcuch DNA, a następnie tworzy się kompleks złożony z rozszczepionego łańcucha DNA, chinolonu i gyrazy. Powstały kompleks uniemożliwia replikację łańcucha DNA i zmienia jego ukształtowanie przestrzenne. Tak zmienione DNA nie może już wypełniać swoich normalnych funkcji. W kolejnej fazie DNA zostaje rozłożony na mniejsze fragmenty. Działanie przeciwbakteryjne chinolonów jest bardziej związane z tworzeniem kompleksów, niż z prostym hamowaniem aktywności gyrazy.

Produkt leczniczy Nolicin wykazuje działanie bakteriobójcze wobec tlenowych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Atom fluoru w pozycji 6 w cząsteczce norfloksacyny zapewnia zwiększoną skuteczność działania względem bakterii Gram-ujemnych natomiast fragment pirerazynowy w pozycji 7 odpowiedzialny jest za skuteczność wobec bakterii z rodzaju *Pseudomonas*.

Stężenia graniczne (według NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards)

Aby odróżnić od siebie szczepy drobnoustrojów wrażliwych (S) od szczepów opornych (R) na norfloksacynę przyjmuje się następujące wartości MIC (najmniejsze stężenie leku hamujące wzrost bakterii): $S \leq 4 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 16 \mu\text{g/ml}$.

Dla *Neisseria gonorrhoeae* wartość graniczna MIC nie została określona.

Wrażliwość

Częstość występowania oporności niektórych gatunków drobnoustrojów może zmieniać się w zależności od rejonu geograficznego i czasu. Dlatego też, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, należy brać pod uwagę lokalne dane dotyczące występowania oporności.

Wymienione w tabeli poniżej dane wskazują jedynie w przybliżeniu prawdopodobieństwo czy dany mikroorganizm będzie czy też nie będzie wrażliwy na norfloksacynę.

Drobnoustroje	Prewalencja oporności (zakres)
	[Unia Europejska]
WRAŻLIWE	
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie	
<i>Bacillus cereus</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	13 do 64%
Group G streptococci	
<i>Staphylococcus coag. Ujemne</i>	0 do 80%
<i>Staphylococcus aureus</i> (tylko szczepy wrażliwe na metycylinę)	0 do 20%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (tylko szczepy wrażliwe na metycylinę)	7 do 22%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (tylko szczepy wrażliwe na metycylinę)	0 do 17%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 do 67%
Viridans group streptococci	
Tlenowe bakterie Gram-ujemne	
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	0 do 33%
<i>Campylobacter fetus</i> subsp. <i>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%
Enterotoxigenic <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</i> spp.	0 do 8%
<i>Salmonella typhi</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	0 do 27%
<i>Shigella</i> spp.	0 do 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>	
Inne:	
<i>Flavobacterium</i> spp.	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
OPORNE	
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie	
<i>Enterococcus</i> spp. (inne niż <i>E. faecalis</i>)	
Szczepy odporne na metycylinę: <i>Staphylococcus aureus</i>	
Szczepy odporne na metycylinę: <i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Tlenowe bakterie Gram-ujemne	
<i>Acinetobacter</i> spp.	

Acinetobacter baumannii	0 do 93%
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie	
Actinomyces spp.	
Clostridium spp (other than C. perfringens)	
Beztlenowe bakterie Gram-ujemne	
Bacteroides spp.	
Fusobacterium spp.	

* stężenie graniczne nieokreślone

Mechanizm powstawania oporności

Oporność na chinolony, w tym również na norfloksacynę jest głównie wynikiem mutacji genów kodujących bakteryjną gyrazę DNA i topoisomerazę IV. Ponadto mechanizm oporności może obejmować mutacje białek błon komórkowych, co zmienia przepuszczalność błon komórkowych prowadząc do czynnego wypompowania leku na zewnątrz komórki drobnoustroju (ang. efflux pumps).

Oporność krzyżowa nie występuje między norfloksacyną a innymi, niespokrewnionymi strukturalnie, lekami przeciwbakteryjnymi takimi jak: penicylina, cefalosporyny, tetracykliny, makrolidy, aminoglikozydy i sulfonamidy, 2,4-diaminopirymidyny lub ich kombinacje (np. co-trymazol).

Możliwa jest oporność krzyżowa między norfloksacyną i innymi fluorochinolonami. Szczepy odporne na kwas nalidyksowy i kwas pipemidowy są wrażliwe na norfloksacynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym norfloksacyna dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. U zdrowych ochotników po doustnym podaniu osiągała szczytowe stężenia w osoczu ciągu 1 do 2 godzin.

Wchłanianie z przewodu pokarmowego nie jest całkowite i wynosi 30 do 40 % dawki doustnej. Stan stacjonarny stężenia osiąga w ciągu dwóch dni.

Dystrybucja

Około 15 % norfloksacyny wiąże się z białkami osocza. Niewielki stopień wiązania z białkami pozwala na jej dobre i szybkie przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych.

W tabeli poniżej podano średnie stężenia norfloksacyny w różnych tkankach i płynach ustrojowych po 1- 4 godzin po podaniu doustnym w dawce 2 razy po 400 mg (jeśli nie zaznaczono inaczej):

Tkanka lub płyn	Średnie stężenie
Mięsz nerek	7,3 µg/g
Gruczoł krokowy	2,5 µg/g
Ściana pęcherza moczowego	3,0 µg/g
Nasienie	2,7 µg/ml
Jądra	1,6 µg/g
Macica/szyjka	3,0 µg/g
Jajowód	1,9 µg/g
Pochwa	4,3 µg/g
Żółć	6,9 µg/ml (po dawce 2 x 200 mg)

Po doustnym podaniu w dawce 50 mg/kg norfloksacyna przechodzi przez barierę łożyska i osiąga w tkankach płodu stężenia, które odpowiadają w przybliżeniu 10 % stężenia w surowicy matki.

Po dawce 400 mg norfloksacyny dwa razy na dobę, stężenia w nerkach wynoszą od 3,9 µg/g do 16,2 µg/g i znacznie przekraczają stężenia we krwi (100- do 300-krotnie). Stężenia maksymalne w moczu po dawce 400 mg pojawiają się po dwóch godzinach i wynoszą około 478 µg/ml; stężenia w gruczole krokowym (0,7 do 4,7 µg/g) są mniejsze niż w moczu, jednak większe niż we krwi. W żółci i przewodzie żółciowym wspólnym stężenia norfloksacyny wynoszą odpowiednio 0,15 do 4,5 µg/g i 0,4

do 4 µg/g i przewyższają stężenia we krwi 3- do 7-krotnie. Norfloksacyna osiąga również wysokie stężenia w wątrobie.

Stężenia w pochwie i macicy po jednorazowym podaniu dawki 400 mg są 1- do 2-krotnie większe od stężeń we krwi. Stężenia w płwocinie, migdałkach, jajowodzie i ścianie pęcherzyka żółciowego są podobne lub nieznacznie mniejsze od stężeń we krwi.

Maksymalne stężenia norfloksacyny w moczu są około 100 razy większe od MIC₉₀ dla większości drobnoustrojów wywołujących zakażenia układu moczowego. Podobnie również stężenia w kale znacznie przewyższają wartości MIC₉₀ dla licznych patogennych drobnoustrojów jelitowych.

Biotransformacja

W organizmie zwierząt laboratoryjnych i człowieka norfloksacyna ulega biotransformacji tylko w ograniczonym zakresie. 80 % norfloksacyny wydala się w postaci nie zmienionej. Biotransformacja norfloksacyny przebiega w wątrobie, przy końcowym atomie azotu w pierścieniu piperazynowym. Głównym metabolitem norfloksacyny jest okso-pochodna. Inne metabolity, takie jak amino-, acetylo-, formylo- i 2-aminoetyloaminowe pochodne pierścienia chinolonowego, pojawiają się u ludzi w mniejszym zakresie.

Wydalanie

Norfloksacyna wydala się z organizmu z moczem, żółcią i kałem. Biologiczny okres półtrwania wynosi 3 do 4 godzin.

W ciągu 24 godzin po doustnej dawce 100 do 800 mg leku, z moczem wydala się 33 do 39 % dawki; w przypadku większej dawki (1600 mg) wydala się 47,8 % dawki, w tym 5 do 8 % w postaci metabolitów.

Norfloksacyna wydalana jest przez nerki na drodze przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego.

Norfloksacyna wydala się również w mniejszej mierze z żółcią (2 do 3 %).

Z kałem wydala się ponad 30 % doustnej dawki norfloksacyny.

W przypadku niewydolności nerek zmiany właściwości farmakokinetycznych norfloksacyny są uzależnione od stopnia niewydolności. Pomimo takich zmian właściwości farmakokinetycznych, jak przedłużenie czasu osiągnięcia stężeń maksymalnych, przedłużenie biologicznego okresu półtrwania i przedłużenie czasu wydalania, stężenia norfloksacyny w układzie moczowym są na tyle duże, że pozwalają na skuteczne leczenie zakażeń.

5.3. Dane przedkliniczne o bezpieczeństwie

Po długotrwałym podawaniu norfloksacyny stwierdzano u młodych zwierząt uszkodzenia chrząstki stawowej.

U szczurów i psów, którym podawano duże dawki norfloksacyny, uszkodzenie chrząstki stawowej pojawiało się, jeśli pH moczu wynosiło 6 i więcej.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono teratogennego, mutagennego i rakotwórczego działania norfloksacyny.

6. DANE FARMACETYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poliwidon, glikolan sodowy skrobi (typ A), celuloza mikrokrystaliczna, koloidalny dwutlenek krzemu, magnezu stearynian, woda oczyszczona, hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek (E 171), 12000 FDC Yellow No. 6 (E 110), glikol propylenowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC/PVDC: 10 lub 20 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/0853

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

20.01.1988 r. / 29.03.1999 r. / 23.04.2004 r. / 29.04.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO