



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1.DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nor Quin 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 rotunde, biconvexe, de culoare galbenă.

4.DATE CLINICE

4.1.Indicații terapeutice

Infecții acute și cronice, complicate și necomplicate ale tractului urinar inferior și necomplicate ale tractului urinar superior. Acestea includ: cistite, pielite, prostatită bacteriană cronică și acele infecții asociate intervențiilor chirurgicale urologice, vezicii neurogene sau nefrolitiazei.

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

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

Recomandări generale

Comprimatele filmate vor fi înghițite întregi, cu suficient lichid. Comprimatele filmate nu trebuie divizate, sparte, mestecate sau menținute în apă.

Adulți și pacienți vârstnici cu funcție renală normală

Se recomandă următoarele doze:

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.

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 și 1,73 m², 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 și 1,73 m² doza trebuie redusă la 400 mg o dată pe zi.

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

Paceinților cu dializă peritoneală cronică (DPC) cu durere 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 și 1,73 m²), se recomandă 400 mg norfloxacină o dată pe zi.

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.).

Copii și adolescenți

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

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la norfloxacină, alte chinolone sau oricare dintre excipienți.
- Antecedente de tendinopatie la administrarea de fluorochinolone.
- Alăptare.
- Copii și adolescenți aflați în perioada de creștere.

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, microorganisme 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

Sunt necesare precauții când se administrează fluorochinolone, inclusiv Nor Quin, 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)
- dezechilibru electrolitic necorectat (de exemplu hipopotasemie, hipomagnezinemie)
- vârstnic
- boli cardiace (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic, bradicardie) (vezi pct. 4.2 *Vârstnici*, 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 plasmatică sau urinare de norfloxacină.

Nor Quin, 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. Sarcina și alăptarea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale. Nu este de așteptat un efect malformativ la om. Până în prezent, utilizarea norfloxacină în cursul unui număr limitat de sarcini nu a indicat reacții adverse ale norfloxacină 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. Datorită riscului afectării articulare la făt, nu se recomandă administrarea fluorochinolonei în timpul sarcinii.

În timpul alăptării, este contraindicată administrarea norfloxacină.

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

Deoarece norfloxacină poate determina reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4.8.), poate influența negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

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, șoc anafilactic.

Tulburări ale sistemului nervos:

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

Rare: iritabilitate, euforie, dezorientare, halucinații, confuzie, parestezie, tremurături, mioclonii, polineuropatie, sindrom Guillaine-Barré (polinevrită acută idiopatică), acufene.

Tulburări oculare:

Rare: epifora, tulburări de vedere.

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 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: artrite, mialgie, artralгии, tendinite, exacerbaria miasteniei gravis.

Foarte rar: ruptură de tendon.

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*.

4.9. Supradozaj

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: chinolone antibacteriene, fluoroquinolone, codul ATC: J01MA06

Mecanism de acțiune:

Norfloxacină are acțiune bactericidă, împiedicând sinteza ADN-ului cromozomial bacterian. La nivel molecular, 3 evenimente au fost atribuite norfloxacină 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.

Nor Quin este un antibiotic cu spectru larg de activitate față de microorganisme aerobe Gram-pozitiv și Gram-negativ.

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)

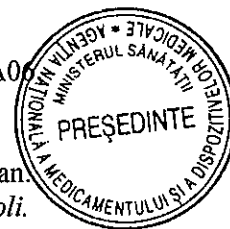
Valori critice ale CMI separă tulpinile bacteriene sensibile de cele rezistente: $S \leq 4 \mu\text{g/ml}$ și $R \geq 16 \mu\text{g/ml}$.

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

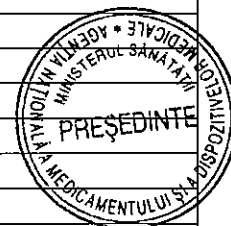
Specii sensibile:

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
SPECII SENSIBILE	
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv	
<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>	
Microorganisme aerobe Gram-negativ	
<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>	
Altele	
<i>Flavobacterium spp.</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Rezistente	
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv	
<i>Enterococcus spp. (altele decât Enterococcus faecalis)</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la metilina	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> rezistent la metilina	
Microorganisme aerobe Gram-negativ	
<i>Acinetobacter spp.</i>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0-93%
Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv	
<i>Actinomyces spp.</i>	
<i>Clostridium spp. (altele decât Clostridium perfringens)</i>	
Microorganisme anaerobe Gram-negativ	
<i>Bacteroides spp.</i>	
<i>Fusobacterium 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.

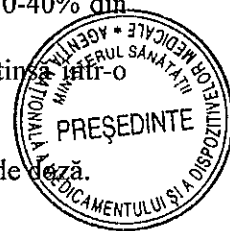
Nu există rezistență încrucișată între norfloxacină și antibiotice cu care nu sunt înrudite structural, cum sunt: peniciline, cefalosporine, tetraciline, macrolide, aminoglicozide și sulfonamide, 2,4-diaminopirimidine sau asocieri de medicamente (co-trimoxazol).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, norfloxacină se absoarbe rapid. 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.



Țiimpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3-4 ore și nu depinde de doză.

Distribuție

Următoarele reprezintă concentrații plasmatice medii ale norfloxacină, în diferite țesuturi și fluide ale organismului, după 1-4 ore dela 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 utrine	1,9 μg/g
Lichid vezicular	6,9 μg/ml (după două doze de 200 mg norfloxacină).

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

Metabolizare și eliminare

Norfloxacină este eliminată prin metabolizare, excreție biliară și excreție renală.

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 norfloxacină, cu activitate antimicrobiană similară norfloxacină.

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

Pacienți vârstnici: excreția norfloxacină este ușor redusă, dar absorbția nu pare a fi influențată. Țiimpul 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, Țiimpul de înjumătățire plasmatic prin eliminare poate atinge 8 ore sau mai mult. Existența insuficienței renale nu pare să afecteze absorbția norfloxacină.

5.3. Date preclinice de siguranță

La administrarea norfloxacină 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

Amidonglicolat de sodiu tip A

Laurilsulfat de sodiu

Povidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Talc

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Propilenglicol

Dietilftalat

Talc

Dioxid de titan

Galben de chinolină (E 104)



6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

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

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice S.A.

Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași,

România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1553/2009/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Martie 2009

10. DATA REVIZURII TEXTULUI

Octombrie 2011