

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nolicin, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg norfloksatsiini.  
INN. *Norfloxacinum*

### Tedaolevat toimet omavad abiained:

- päikeseloojangukollane FCF (E110): 0,5 mg ühes tablettis
- naatrium

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Tabletid on oranžid, ümmargused, kergelt kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Norfloksatsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid:

- äge tüsistumata tsüstiit

Norfloksatsiini võib kasutada ägeda tüsistumata tsüstiidi korral ainult juhul, kui nende infektsioonide raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ravimid on sobimatud.

- äge tüsistunud tsüstiit
- äge tüsistumata püelonefriit
- äge kuseteede infektsioon meestel
- bakteriaalne prostatiit
- *Neisseria gonorrhoeae* poolt põhjustatud gonokokiline uretriit ja tservitsiit.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Näidustused	Õöpäevane annus	Ravi kestus
<b>Ravi</b>		
Äge tüsistumata tsüstiit	2 x 400 mg	3...7 päeva
Äge tüsistunud tsüstiit	2 x 400 mg	7...14 päeva
Äge tüsistumata püelonefriit	2 x 400 mg	7...14 päeva
Äge kuseteede infektsioon meestel	2 x 400 mg	7...14 päeva
Bakteriaalne prostatiit	2 x 400 mg	4...6 nädalat või enam

<i>Neisseria gonorrhoeae</i> poolt põhjustatud gonokokiline uretriit ja tservitsiit*	2 x 400 mg	3...7 päeva
--	------------	-------------

\*Gonorröa korral võib manustada ka 2...3 tabletti ühekordse annusena.

Ravi jooksul peab tagama normaalse diureesi.

#### *Neerukahjustus*

Nolicin'i annuseid tuleb vähendada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 0,33 ml/s (20 ml/min) ja/või kreatiniini kontsentratsioon vereseerumis > 400 µmol/l (4,5 mg/100 ml). Annuseid tuleb vähendada poole võrra või kahekordistada tavaliste annuste manustamisintervalli.

Hemodialüüsi saavatel patsientidel, kellel säilitatakse normaalne diurees, tuleks annuseid samuti poole võrra vähendada.

Peritoneaaldialüüsi saavatele patsientidele, kellel säilitatakse normaalne diurees, võib ravimit manustada samades annustes nagu normaalse neerufunktsiooniga patsientidele.

#### Manustamisviis

Tablette võib võtta nii tühja kõhu ja mõningase koguse veega kui ka koos söögiga.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Rasedus ja imetamine.

Lapsed ja kasvueas noorukid, kuna puudub kogemus ravimi kasutamise kohta nimetatud vanusegruppides ning ei saa välistada kasvamise käigus tekkivaid võimalikke liigeskõhre kahjustusi.

Patsiendid, kellel on varasemalt esinenud kõõlusepõletikku ja/või –rebendit fluorokinoloonide manustamisel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Norfloksatsiini kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on varem esinenud kinolooni ja fluorokinolooni sisaldavate ravimite kasutamisel tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel tohib alustada ravi norfloksatsiiniga ainult alternatiivsete ravivõimaluste puudumisel ning pärast hoolikat kasu/riski hindamist (vt ka lõik 4.3).

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

Norfloksatsiin võib harva põhjustada tõsiseid, potentsiaalselt eluohtlikke ülitundlikkusreaktsioone (anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid), mis vahel tekivad pärast esmakordset manustamist (vt lõik 4.8).

Raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel tuleb ravi kohe lõpetada ja võtta ühendust arstiga või pöörduda erakorralise meditsiini osakonda, kus alustatakse vajaliku raviga.

#### Kasutamine epilepsia ja muude KNS häiretega patsientidel

Nolicin'i tuleb ettevaatusega kasutada kesknärvisüsteemi häiretega patsientidel (eriti patsientidel, kellel on diagnoositud epilepsia või mõni teine suurenenud krambivalmidusega haigus).

Norfloksatsiini saavatel patsientidel on harva teatatud krampidest. Norfloksatsiin võib põhjustada sümptomite ägenemist ja süvenemist patsientidel, kellel teadaolevalt on või kahtlustatakse psühhiaatrilisi häireid, hallutsinatsioonide ja/või segasusseisundit. Krampide tekkimisel tuleb ravi norfloksatsiiniga katkestada.

#### Pikaajalised, puuet põhjustavad ja potentsiaalselt pöördumatud tõsised kõrvaltoimed

Kinolooni ja fluorokinolooni saavatel patsientidel (nende east ja olemasolevatest riskiteguritest olenemata) on väga harva teatatud pikaajalistest (kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja

potentsiaalselt pöördumatutest tõsistest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitmeid organsüsteeme (lihased, luustik, närvisüsteem, psüühika ja meeleelundid). Mis tahes tõsise kõrvaltoime esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb norfloksatsiini manustamine kohe lõpetada, patsiendile tuleb soovitada konsulteerida ravimi määranud arstiga nõu saamiseks.

#### Perifeerne neuropaatia

Kinoloone ja fluorokinoloone saavatel patsientidel on teatatud sensoorsetest või sensomotoorsetest polüneuropaatia juhtudest, mis avalduvad paresteesia, hüpesteesia, düsesteesia või nõrkusena. Vältimaks pöördumatute seisundite teket, tuleb patsiente, kes saavad ravi norfloksatsiiniga juhendada, et kui neil tekivad neuropaatia sümptomid nt valu, põletustunne, surin, tuimus või nõrkus, siis nad teavitaksid sellest oma arsti enne ravi jätkamist (vt lõik 4.8).

#### Valgustundlikkus

Kinoloone kasutanud patsientidel, kes on olnud liigse päikesevalguse käes, on täheldatud valgustundlikkusreaktsioone. Patsiendid peaksid ravi ajal vältima liigset viibimist otsese päikesevalguse käes. Valgustundlikkuse ilmnemisel tuleb ravi katkestada.

#### Nägemishäired

Kui nägemine halveneb või kui esineb muid toimeid silmadele, peab otsekohe konsulteerima silmaarstiga.

#### Kristalluuria

Pikaajalise ravi korral tuleb jälgida kristalluuria esinemist. Kuigi kristalluuria esinemist ei ole oodata tavatingimustes 400 mg manustamisel kaks korda ööpäevas, ei tohi ettevaatusabinõuna ületada soovitatavat ööpäevast annust. Ravi ajal tuleb tagada patsientide piisav hüdreeritus.

#### Kasutamine neerukahjustuse korral

Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb hoolega kaaluda norfloksatsiini kasutamise seotud individuaalset riski ja kasu suhet (vt lõik 4.2). Neerupuudulikkuse korral tuleb annuseid vastavalt kohandada, sest norfloksatsiin eritub peamiselt neerude kaudu.

#### Kõõlusepõletik ja kõõluserebend

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend (peamiselt Achilleuse kõõlus, kuid mitte ainult), mõnikord kahepoolne, võib tekkida juba 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist kinoloonide ja fluorokinoloonidega, kuid teatatud on ka kuni mitu kuud pärast ravi lõpetamist esinenud juhtudest. Kõõlusepõletiku ja -rebendi tekkerisk on suurem eakatel, neerukahjustusega patsientidel, siirdatud elundiga patsientidel ja samaaegselt kortikosteroididega ravitavatel patsientidel. Seetõttu tuleb vältida kortikosteroidide samaaegset kasutamist.

Kõõlusepõletiku esimeste nähtude (nt valulik turse, põletik) ilmnemisel tuleb ravi norfloksatsiiniga lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravimeetodit. Kahjustunud jäset (jäsemeid) tuleb nõuetekohaselt ravida (nt hoida liikumatuna). Tendinopaatia nähtude ilmnemisel ei tohi kortikosteroidide kasutada.

#### Aordianeürüsm ja –disseksioon

Epidemioloogiliste uuringute tulemuste põhjal on tuvastatud aordianeürüsmi ja –disseksiooni riski suurenemine pärast fluorokinoloonide kasutamist, eriti eakatel patsientidel.

Seepärast tohib patsientidel, kellel on aneurüsm perekonnaanamneesis või kellel on diagnoositud juba olemasolev aordianeürüsm ja/või –disseksioon või esinevad muud riskitegurid või –seisundid, fluorokinoloone kasutada ainult pärast hoolikat kasulikkuse ja riski suhte hindamist ning muude ravivõimaluste kaalumist (nt Marfani sündroom, Ehlersi-Danlosi sündroom, Takayasu arteriit, hiidrakuline arteriit, Becheti tõbi, hüpertensioon, teadaolev, ateroskleroos).

Patsiente peab juhendama äkki tekkinud kõhu-, rindkere- või seljavalu korral kohe erakorralise meditsiini osakonna arsti poole pöörduma.

#### QT intervalli pikenemine

Fluorokinoloone, sh norfloksatsiini, tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on teadaolevaid QT intervalli pikenemise riskifaktoreid, nagu näiteks:

- kaasasündinud pikk QT intervall
- kaasuvad ravimid, millel on teadaolev QT intervalli pikendav toime (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid)
- korrigeerimata elektrolüütide tasakaal (nt hüpokaleemia, hüpomagneseemia)
- südamehaigused (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, bradükardia)

Eakad ja naised võivad olla tundlikumad QT intervalli pikendavate ravimite suhtes. Seetõttu tuleb nendel patsientidel fluorokinoloone, sh norfloksatsiini, kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.5, 4.8, 4.9).

#### Düsglükeemia

Sarnaselt teistele kinoloonidele, on teatatud vere glükoosisalduse kõrvalekalletest, sh nii hüpo- kui ka hüperglükeemiast (vt lõik 4.8); seda peamiselt suhkurtõvega patsientidel, kes said samaaegset ravi suukaudse hüpo- või hüperglükeemilise ainega (nt glibenklamiid) või insuliiniga. Teatatud on hüpo- või hüperglükeemilise kooma juhtudest. Diabeediga patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida vere glükoosisaldust.

#### Kasutamine *myasthenia gravis*'ega patsientidel

Norfloksatsiin võib põhjustada *myasthenia gravis*'e sümptomite süvenemist, mille tagajärjel võib tekkida eluohtlik hingamislihaste nõrkus. Ükskõik millise respiratoorse distressi nähu ilmnemisel tuleb rakendada piisavaid vastumeetmeid.

#### G6PD (glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi) puudulikkus

Varjatud või väljendunud G6PD (glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi) puudulikkusega patsientidel võivad tekkida kinoloonide klassi hemolüütilised reaktsioonid.

#### Pseudomembranoosne koliit

Tõsise ja püsiva kõhulahtisuse esinemine ravi ajal või pärast ravi võib olla väga harva esineva pseudomembranoosse koliidi ilming. Sellistel juhtudel tuleb ravi norfloksatsiiniga kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi (nt vankomütsiin 4 x 250 mg suukaudselt). Peristaltikat pärssivad ravimid on vastunäidustatud.

#### Kolestaatiline hepatiit

Norfloksatsiini kasutamisel on sageli teatatud kolestaatilise hepatiidi tekkest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et maksahaiguse nähtude ja sümptomite (nagu isutus, ikterus, tume uriin, naha sügelus või kõhu valulikkus) tekkimisel tuleb ravi lõpetada ja ühendust võtta oma arstiga.

Asovärvaine E110 võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Teofülliin*

Norfloksatsiini samaaegne kasutamine teofülliiniga suurendab viimase kontsentratsiooni vereseerumis; seetõttu soovitatakse teofülliooni kontsentratsiooni vereseerumis jälgida.

#### *Tsüklosporiin*

Norfloksatsiini samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga suurendab viimase kontsentratsiooni vereseerumis; seetõttu soovitatakse tsüklosporiini kontsentratsiooni vereseerumis jälgida.

#### *Varfariin*

Norfloksatsiini samaaegne manustamine suukaudsete antikoagulantidega (varfariin) tugevdab nende ravitoimet. Ravi ajal norfloksatsiiniga pikeneb vere hüübimisaeg, seetõttu on vajalik operatsiooni ajal jälgida vere hüübimist.

#### *Probenetsiid*

Probenetsiidi toimel väheneb norfloksatsiini eritumine uriiniga, kuid puudub mõju seerumikontsentratsioonile.

Norfloksatsiin inhibeerib CYP1A2, mis võib viia koostoimete tekkeni teiste selle ensüümi kaudu metaboliseeruvate ravimitega.

#### *Didanosiin*

Didanosiini ei tohi manustada samaaegselt norfloksatsiiniga või kahe tunni jooksul enne või pärast selle manustamist, sest see mõjutab norfloksatsiini imendumist ning põhjustab selle sisalduse vähenemist seerumis ja uriinis.

#### *Kofeiin*

On näidatud, et kinoloonid ja ka norfloksatsiin inhibeerivad kofeiini metabolismi. See võib viia kofeiini aeglustunud eritumise ja poolväärtusaja pikenemiseni plasmas. Seetõttu tuleb norfloksatsiinravi ajal võimalusel hoiduda kofeiini sisaldavate ravimite (nt teatud valuvaigistite) manustamisest.

Piim ja jogurt (vedelad piimatooted), antatsiidid ja sukralfaad vähendavad norfloksatsiini imendumist. Patsiendid peaksid Nolicin tablette võtma 1 tund enne või 2 tundi pärast piimatoodete tarbimist.

Norfloksatsiini samaaegsel kasutamisel rauda, alumiiniumi, vismutit, magneesiumi, kaltsiumi või tsinki sisaldavate preparaatidega moodustuvad suured kinoloon-metall kompleksühendid, mis ei imendu. Patsiendid peaksid antatsiide, sukralfaati ja nimetatud metalle sisaldavaid preparaate manustama 2 tundi pärast Nolicin tablettide sissevõtmist.

#### *Fenbufeen*

Loomkatsed on näidanud, et kinoloonide ja fenbufeeni samaaegne manustamine võib põhjustada krampe. Seetõttu tuleb kinoloonide ja fenbufeeni koosmanustamist vältida.

#### *Kortikosteroidid*

Kinoloonide ja kortikosteroidide samaaegne manustamine võib suurendada kõõlusepõletiku või kõõluserebendi tekkeohtu.

#### *Diabeediravimid*

Norfloksatsiini samaaegsel manustamisel diabeediravimitega (sulfonüüluurea preparaatidega) on täheldatud viimaste toime tugevnemist.

#### *Nitrofurantoiin*

Norfloksatsiini samaaegne manustamine nitrofurantoiiniga viib mõlema ravimi toime vähenemisele.

#### *QT-intervalli pikendavad ravimid*

Norfloksatsiini, nagu ka teisi fluorokinoloone, tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kes tarvitavad ravimeid, millel on teadaolev QT intervalli pikendav toime (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid) (vt lõik 4.4).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Ravimi ohutus raseduse ja imetamise ajal ei ole kindlaks tehtud.

Sarnaselt teistele kinoloonidele on tõestatud, et norfloksatsiin põhjustab veel mitte täiskasvanud loomadel artropaatiat ja seetõttu ei soovitata seda raseduse ajal kasutada.

### Imetamine

Ravi vajadusel tuleb rinnaga toitmine katkestada.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kinoloonid võivad, kuigi harva, põhjustada krampide teket; seetõttu ei tohiks neid kasutada patsientidel, kellel on varem krampe esinenud. Nolicin'i kõrvaltoimeid (nt peavalu ja pearinglus) esineb väga harva, kuid need võivad vähendada patsiendi tähelepanuvõimet; eriti Nolicin'i ja alkoholi samaaegsel tarvitamisel. Arstid ning apteekrid peaksid patsientidel soovutama autojuhtimisest, masinate käsitlemisest ning teistest potentsiaalselt ohtlikest tegevustest hoiduma, kuni ei ole selgunud, kuidas nad ravile reageerivad.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )
- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

##### Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: eosinofiilia, leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, protrombiiniaja pikenemine  
Harv: hemolüütiline aneemia\*

##### Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaksia

Teadmata: allergilised reaktsioonid (urtikaaria, lööve, sügelus)

##### Ainevahetus- ja toitumishäired

Teadmata: hüpoglükeemiline kooma (vt lõik 4.4)

##### Psühhiaatrilised häired\*\*

Harv: meeleolumuutused, segasus, hirm (ärevus), hallutsinatsioonid, depressioon, närvilisus, ärrituvus, eufooria, desorienteeritus, psüühilised häired ja psühhootilised reaktsioonid

##### Närvisüsteemi häired\*\*

Aeg-ajalt: peavalu, pearinglus, unisus

Väga harv: paresteesia, unetus, unehäired, polüneuropaatia, sh Guillain-Barré sündroom ja krambid

##### Silma kahjustused\*\*

Väga harv: nägemishäired, suurenenud pisaravool

##### Kõrva ja labürindi kahjustused\*\*

Harv: tinnitus

##### Südame häired

Teadmata: tahhükardia, ventrikulaarne arütmia ja *torsade de pointes* (kirjeldatud peamiselt pikendatud QT-intervalli riskifaktoritega patsientidel), võib tekkida EKG QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.9)

##### Vaskulaarsed häired

Harv: vaskuliidiga kaasnevad petehhiad ja hemorraagilised bullad/paapulid

##### Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: kõhuvalu ja krambid, kõrvetised, iiveldus, kõhulahtisus

Harv: oksendamine, isutus, pseudomembranoosne koliit, pankreatiit

##### Maksa ja sapiteede häired

- Sage: kolestaatiline hepatiit, hepatiit

Teadmata: ikterus

#### Naha ja nahaaluskoeh kahjustused

Sage: lööve

Harv: nahareaktsioonid, eksfoliatiivne dermatiit, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), multiformne erüteem (Stevensi-Johnsoni sündroom), valgustundlikkus (vt lõik 4.4), pruritus, urtikaaria, angioödem

#### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused\*\*

Aeg-ajalt: rabdomüolüüs

Harv: kõõlusepõletik, tenosünooviit, lihase- ja/või liigesevalu, lihasepõletik

Väga harv: kõõluste rebendite oht koos teiste kahjustavate teguritega, võimalik myasthenia gravis'e ägenemine (vt lõik 4.4)

#### Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: kristalluuria

Harv: interstitsiaalne nefriit

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Harv: vaginaalne kandidiaas

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid\*\*

Harv: väsimus

#### Uuringud

Aeg-ajalt: transaminaaside, alkaalse fosfataasi ja laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) taseme tõus, hematokriti langus

\* Mõnikord seostatud glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega

\*\* Olemasolevatest riskiteguritest (vt lõik 4.4) olenemata on mõnel juhul kinoloonide ja fluorokinoloonide kasutamisega seoses väga harvadel juhtudel teatatud pikaajalistest (kuni kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest tõsistest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitmeid organsüsteeme ja meelelundeid (sh sellised kõrvaltoimed nagu kõõlusepõletik, kõõluserebend, artralgia, valu jäsemetes, kõnnakuhäired, paresteesiaga seotud neuropaatiad, depressioon, väsimus, mäluhäired, unehäired ning kuulmis-, nägemis-, maitsmis- ja haistmishäired).

Valgustundlikkust on täheldatud patsientidel, kes käimasoleva ravi ajal kinolooni tüüpi ravimitega on viibinud pikaajaliselt päikesevalguse käes või solaariumis (fototoksilised reaktsioonid, fotosensibilisatsioon villide, punetuse, turse ja värvuse muutuse tekkega) (vt lõik 4.4). Raskete kõrvaltoimete tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Kreatiniinkinaasi (CK) taseme tõusu tõttu võib tekkida *Myasthenia gravis*'e ägenemine.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

Üleannustamise korral võivad eelkõige tekkida iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ning raskematel juhtudel ka pearinglus, väsimus, segasus ja krambid.

## Ravi

Pärast suure koguse tablettide sissevõtmist tuleb vajadusel teha maoloputus, jälgida patsiendi seisundit ning rakendada sümptomaatilist ravi.

Normaalse diureesi tagamiseks on väga oluline tagada patsiendi piisav hüdreeritus. QT intervalli võimaliku pikenedamise tõttu tuleb jälgida EKG-d.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: fluorokinoloonid, ATC-kood: J01MA06.

Norfloksatsiin on kuseteede antiseptikum, kuid süsteemsete infektsioonide korral seda ei kasutata. Norfloksatsiin toimib aeroobsetesse gram-negatiivsetesse mikroorganismidesse ning ka mõnedesse gram-positiivsetesse mikroorganismidesse.

Madal pH ning kõrge magneesiumioonide kontsentratsioon vähendavad norfloksatsiini antimikroobset toimet.

Järgnevas tabelis on toodud nende mikroorganismide MIK<sub>90</sub>, mille poolt põhjustatud infektsioone kõige sagedamini norfloksatsiiniga ravitakse:

Bakter	MIK <sub>90</sub> µg/ml
Enamus enterobaktereid*	0,015...2
<i>Serratia marcescens</i>	3,1
<i>Providencia stuartii</i>	3,1
<i>Salmonella</i> spp	< 1
<i>Shigella</i> spp	< 1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	< 1
<i>Vibrio cholerae</i>	< 1
<i>Campylobacter jejuni</i>	< 1
<i>Haemophilus influenzae</i>	< 0,1
<i>Neisseria meningitidis</i>	< 0,06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	< 0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	< 0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1...3,1

\* (*Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Morganella morganii*, *Proteus* spp)

*Pseudomonas* spp ja *Acinetobacter* spp teised tüved on norfloksatsiinile vähem tundlikud.

Stafülokokid ning streptokokid on samuti norfloksatsiinile vähem tundlikud (tundlikkus varieerub märgatavalt – MIK<sub>90</sub> on 1...32 µg/l). Norfloksatsiin praktiliselt ei toimi enamikesse kliinilisel olulistes anaeroobsetesse bakteritesse. Norfloksatsiin toimib ainult mõnedesse *Bacterioides fragilis*, *Clostridium perfringens* ja *Veillonella* spp tüvedesse. *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ja *Ureaplasma* on norfloksatsiini suhtes vähetundlikud.

### Toimemehhanism

Norfloksatsiini toime põhineb DNA sünteesi pärssimises bakterirakus. Põhiline toime seisneb ensüüm DNA-güraasi (topoisomeraas II) inhibeerimises. Seni tehtud uuringud on näidanud, et güraas lagundab DNA ahela ning seejärel moodustavad kinoloon ja güraas lagundatud DNA ahelas ühtse kompleksi. Moodustunud kompleks takistab DNA ahela superspiraliseerumist ning muudab selle ruumilisi omadusi. Selline DNA ei saa enam normaalselt funktsioneerida. Järgmises staadiumis laguneb DNA väiksemateks fragmentideks. Kinoloonide antimikroobset toimet seostatakse rohkem kompleksi moodustamise kui lihtsalt DNA-güraasi inhibeerimisega.

Spontaansetest mutatsioonidest põhjustatud resistentsust esineb harva. Enterobakteritel tekib resistentsust harva. Resistentsus kujuneb sagedamini *Pseudomonas aeruginosa*-l ning metitsilliin-resistentsetel stafülokokkide tüvedel. Resistentsus ei ole plasmiidide poolt vahendatud. See tekib bakteriaalse DNA-güraasi kromosoommutatsiooni tagajärjel. Norfloksatsiini ja teiste



fluorokinolonide vahel võib esineda ristuvat resistentsust. Nalidikshappe ja pipemiidhappe suhtes resistentsed bakteritüved on norfloksatsiinile tundlikud.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Norfloksatsiin imendub seedetraktist kiiresti. Tervetel vabatahtlikel kujunes ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas välja 1...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Seedetraktist imendumine ei ole täielik – imendub 30...40% suukaudselt manustatud annusest. Tasakaaluseisund saavutatakse kahe päeva jooksul.

### Jaotumine

Vereplasma valkudega seondub ligikaudu 15% norfloksatsiinist. Vähene seondumine valkudega võimaldab ravimil hästi ja kiiresti organismi erinevatesse kudedesse ja kehavedelikesse tungida.

Norfloksatsiini kontsentratsioonid erinevates kudedes:

<b>Kude või kehavedelik</b>	<b>Kontsentratsioon</b>
Neeru parenhüüm	7,3 µg/g
Eesnääre	2,5 µg/g
Kusepõie sein	3,0 µg/g
Seemnevedelik	2,7 µg/ml
Testised	1,6 µg/g
Emakas/emakakael	3,0 µg/g
Munasarjad	1,9 µg/g
Tupp	4,3 µg/g
Sapp	6,9 µg/ml

Norfloksatsiin (annuses 50 mg/kg) läbib suukaudsel manustamisel platsentaarbarjääri ning selle kontsentratsioonid loote koes moodustavad ligikaudu 10 % kontsentratsioonist ema vereseerumis.

Ravimi manustamine annustes 400 mg kaks korda ööpäevas annab neerudes kontsentratsiooniks 3,9...16,2 µg/g, mis ületab märkimisväärselt ravimi kontsentratsioone veres (100...300 korda). Pärast 400 mg annuse manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon uriinis (ligikaudu 478 mg/l) kahe tunni jooksul. Maksimaalne kontsentratsioon eesnäärmes on madalam, 0,7...4,7 µg/g, kuid ületab siiski kontsentratsioone veres. Norfloksatsiini kontsentratsioonid sapis ning ühissapijuhas on vastavalt 0,15...4,5 µg/g ja 0,4...4 µg/g: need on 3 kuni 7 korda kõrgemad ravimi kontsentratsioonidest veres. Ravimi kõrgeid kontsentratsioone on leitud ka maksas.

Pärast 400 mg annuse ühekordset manustamist on ravimi kontsentratsioonid tupes ja emakas plasmakontsentratsioonist 2...3 korda kõrgemad. Ravimi kontsentratsioonid rögas, mandlites, munasarjades ja sapipõie seinas on sarnased ravimi kontsentratsiooniga veres või sellest pisut madalamad.

Norfloksatsiini maksimaalsed kontsentratsioonid uriinis on ligikaudu 100 korda kõrgemad kui enamike kuseteede infektsioone põhjustavate mikroorganismide MIK<sub>90</sub>. Ka väljaheites ületavad ravimi kontsentratsioonid märkimisväärselt paljude soolehaigus põhjustavate mikroorganismide MIK<sub>90</sub>.

### Eritumine

Norfloksatsiin eritub organismist uriini, sapi ja väljaheitega. Norfloksatsiini bioloogiline poolväärtusaeg on 3...4 tundi.

24 tundi pärast 100...800 mg annuse suukaudset manustamist on uriiniga eritunud 33...39% manustatud annusest. Suurte annuste korral (1600 mg) eritub uriiniga 47,8% ravimist, sellest 5...8% metaboliseerunud kujul.

Norfloksatsiin eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel.

Väheses ulatuses (2...3 %) eritub norfloksatsiin ka saviga.

Üle 30% suukaudselt manustatud annusest eritub väljaheitega.

Neerupuudulikkuse korral sõltuvad norfloksatsiini farmakokineetikas toimuvad muutused neerupuudulikkuse raskusest. Vaatamata farmakokineetilistele muutustele (nt maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluva aja pikenemine ning bioloogilise poolväärtusaja ja eritumisaja pikenemine) on norfloksatsiini kontsentratsioonid kuseteedes kõrged, võimaldades infektsioonide efektiivset ravi.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Norfloksatsiini pikaajalisel kasutamisel täheldati noortel laboriloomadel liigeskõhre kahjustusi. Rottidel ja koertel tekkis suurte annuste norfloksatsiini kasutamisel kristalluuria, kui uriini pH oli 6 või üle selle.

Loomkatsetes ei ole teratogeenseid, mutageenseid või kartsinogeenseid toimeid täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Povidoon

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Mikrokristalliline tselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Puhastatud vesi

#### Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Talk

Titaandioksiid (E171)

Päikeseloojangukollane FCF (E110)

Propüleenglükool (E1520)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blisterpakend (Al foolium, PVC/PVDC foolium): 20 õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

072294

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaanuar 2020