

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NOROCIN

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 400mg norfloxacin

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Norocin ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων ανώτερου και κατώτερου ουροποιητικού συστήματος επιλεγμένων και μη οξέων και χρόνιων .Οι λοιμώξεις αυτές περιλαμβάνουν κυστίτιδα , πυελίτιδα, πυελοκυστίτιδα, πυελονεφρίτιδα, χρόνια προστατίτιδα, επιδιδυμίτιδα και αυτές τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος που σχετίζονται με ουρολογικές επεμβάσεις ,νευρογενή κύστη ή νεφρολιθίαση,οι οποίες προκαλούνται από βακτήρια ευαίσθητα στο NOROCIN.

Οξεία βακτηριακή γαστρεντερίτιδα μετά από καλλιέργεια κοπράνων και την εργαστηριακή επιβεβαίωση της ευαισθησίας του αιτιολογικού παράγοντα της νόσου στο NOROCIN.

Γονοκοκκική ουρηθρίτιδα, φαρυγγίτιδα, πρωκτίτιδα ή τραχηλίτιδα από Neisseria gonorrhoeae που παράγει ή δεν παράγει πενικιλινάση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν αρχίσει η θεραπεία θα πρέπει να ελέγχεται η ευαισθησία του υπεύθυνου παθογόνου μικροοργανισμού στο NOROCIN. Παρόλα αυτά η θεραπεία μπορεί να αρχίσει πριν πάρουμε τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών Επαναλαμβάνετε την καλλιέργεια και τις δοκιμασίες ευαισθησίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας περιοδικά, ώστε να έχετε πληροφορίες για το θεραπευτικό αποτέλεσμα και την αντίσταση του μικροβίου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
Λοιμώξεις ουροποιητικού Συστήματος	400mg-Δύο φορές την ημέρα	7-10 ημέρες
Οξεία μη επιπλεγμένη κυστίτις	400mg-Δύο φορές την ημέρα	3-7 ημέρες
Χρόνια υποτροπιάζουσα λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος*	400mg-Δύο φορές την ημέρα	Μέχρι 12 εβδομάδες**
Οξεία βακτηριακή γαστρεντερίτιδα	400mg-Δύο φορές την ημέρα	5 ημέρες
Οξεία γονοκοκκική ουρηθρίτιδα, φαρυγγίτιδα, πρωκτίτιδα ή τραχηλίτιδα	800mg	Εφάπαξ δόση

* Αν επιτευχθεί ικανοποιητική καταστολή μέσα στις τέσσερις πρώτες εβδομάδες θεραπείας, η δοσολογία του NOROCIN μπορεί να ελαττωθεί σε 400mg την ημέρα.

** Στη χρόνια προστατίτιδα, θεραπεία για 4 εβδομάδες έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματική.

Νεφρική ανεπάρκεια

Το NOROCIN είναι κατάλληλο για θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Συνιστώμενη δόση για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30ml/min/1.73m² είναι 1 δισκίο των 400mg μια φορά ημερησίως (ο χρόνος ημίσειας ζωής στις περιπτώσεις αυτές ήταν περίπου 8 ώρες).

Σ' αυτή τη δοσολογία, οι συγκεντρώσεις σε ανάλογους ιστούς ή υγρά του σώματος υπερέβαιναν τις MICs για τα περισσότερα ευαίσθητα παθογόνα στο norfloxacin.

Υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για την σύσταση δοσολογίας στη θεραπεία της γονόρροιας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30ml/min/1.73m², ή λιγότερο.

4.3 Αντενδείξεις

Το NOROCIN αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε ένα οποιοδήποτε από τα συστατικά του ή σε οποιοδήποτε αντιμικροβιακό φάρμακο που χημικά σχετίζεται με κινολόνη. Να μη χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό αλλοίωσης των τενόντων, ιστορικό τενοντίτιδος ή ρήξης των τενόντων.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των από το στόμα χορηγούμενων μορφών της norfloxacin δεν έχει τεκμηριωθεί για παιδιά, έφηβους κάτω των 18 ετών, έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως συμβαίνει και με τις άλλες φθοριοκινολόνες, έχουν αναφερθεί περιστατικά τενοντίτιδας, που αφορούν συχνότερα τον Αχιλλέιο τένοντα, η οποία μπορεί να προκαλέσει ρήξη του τένοντα. Στην περίπτωση εμφάνισης τενοντίτιδας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να ακινητοποιηθεί πλήρως και να ζητήσει τη συμβουλή του θεράποντα ιατρού του.

Παράγοντες που προδιαθέτουν για την εμφάνιση τενοντίτιδας είναι: ηλικία άνω των 60 ετών, έντονη σωματική άσκηση και μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοειδή, καθώς και η αρχική περίοδος ανάρρωσης ασθενών που ήταν για αρκετό χρονικό διάστημα κλινήρεις. Οι ασθενείς πρέπει

να προειδοποιούνται για το ενδεχόμενο πόνου στον Αχίλλειο τένοντα (αστράγαλο-πτέρνα).

Οι κινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της norfloxacin, είναι δυνατόν να προκαλέσουν επιδείνωση των συμπτωμάτων της μυασθένειας gravis και να οδηγήσουν σε εξασθένηση του αναπνευστικού συστήματος που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγούνται οι κινολόνες, συμπεριλαμβανομένης του NOROCIN, σε ασθενείς με βαρεία μυασθένεια (βλ. παρ.4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Πολύ σπάνια ορισμένες κινολόνες έχουν σχετισθεί με την παράταση του διαστήματος QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και όχι συχνές περιπτώσεις αρρυθμίας (συμπεριλαμβανομένων εξαιρετικά σπάνιων περιπτώσεων torsades de pointes). Όπως και με άλλα φάρμακα που σχετίζονται με την παράταση του διαστήματος QTc το NOROCIN πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με υποκαλαιμία, σημαντική βραδυκαρδία, ή σε αυτούς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα αντιαρρυθμικά φάρμακα της κατηγορίας Ia ή της κατηγορίας III.

- Σπασμοί έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν NOROCIN.

Όπως και με τα άλλα οργανικά οξέα, το NOROCIN πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών, ή γνωστών προδιαθεσικών παραγόντων για σπασμούς.

Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και τοξική ψύχωση έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα της τάξης. Οι κινολόνες μπορεί να προξενήσουν ερεθισμό του ΚΝΣ που μπορεί να φέρει τρόμο, ανησυχία, σύγχυση και παραισθήσεις.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτοειδείς ή αναφυλακτικές) μετά την 1η δόση.

Μερικές αντιδράσεις συνοδεύονται από καρδιαγγειακό collapsus, απώλεια αισθήσεων, οίδημα στο φάρυγγα ή στο πρόσωπο, δύσπνοια, κνίδωση, κνησμό. Αν συμβεί αλλεργική αντίδραση πρέπει να διακοπεί το φάρμακο.

Σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να απαιτήσουν άμεσα έκτακτη θεραπεία με επινεφρίνη.

Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή, αγγειοσυσπαστικές αμίνες, παροχή οξυγόνου ή διασωλήνωση της τραχείας, χορηγούνται ανάλογα με την σοβαρότητα της κατάστασης.

Έχει αναφερθεί πρόκληση ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας με όλους περίπου τους αντιμικροβιακούς παράγοντες και με την norfloxacin που μπορεί να είναι ελαφριά έως επικίνδυνη για τη ζωή. Γι αυτό ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά τη χορήγηση αντιμικροβιακού παράγοντα, πρέπει να εξετάζονται για την ύπαρξη κλοστριδίων και ειδικότερα της τοξίνης που προκαλείται από το Clostridium difficile.

Στην περίπτωση διάγνωσης ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας απαιτείται διακοπή της θεραπείας και χορήγηση υγρών ή άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων

Κρύσταλλοι ευρέθησαν στα ούρα ασθενών που ελάμβαναν 800mg-1600mg norfloxacin (διπλή δόση της προτεινόμενης).

Δεν αναμένεται εμφάνιση κρυσταλλουρίας σε ασθενείς που λαμβάνουν δόση 400mg ημερησίως. Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση και ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει αρκετά υγρά ώστε να επιβεβαιώνεται επαρκής διούρηση .

Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που εκτίθενται υπερβολικά στο ηλιακό φως ενώ ήταν σε θεραπεία με κάποιο από τα μέλη της ομάδας αυτής. Η υπερβολική έκθεση στον ήλιο θα πρέπει να αποφεύγεται. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται όταν εμφανίζεται φωτοευαισθησία.

Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις αιμόλυσης σε ασθενείς με λανθάνουσα ή έκδηλη ανεπάρκεια της δραστηριότητας της glucose-6-phosphate dehydrogenase, οι οποίοι παίρνουν κινολόνες, συμπεριλαμβανομένου του NOROCIN (βλ.παρ. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Το NOROCIN είναι κατάλληλο για τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια. Παρ' όλα αυτά όμως επειδή το NOROCIN απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς τα επίπεδα στα ούρα μπορεί να είναι αυξημένα σε περιπτώσεις βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας βλ. παρ.4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χορήγηση με προβενεκίδη δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του norfloxacin στον ορό, αλλά ελαττώνεται η ουρική απέκκριση του φαρμάκου. Όπως και με τα άλλα οργανικά αντιμικροβιακά οξέα, έχει εκδηλωθεί ανταγωνιστική δράση in vitro μεταξύ του NOROCIN και του nitrofurantoin.

Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα θεοφυλλίνης στο πλάσμα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με κινολόνες. Σπάνια έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με θεοφυλλίνη σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα norfloxacin και θεοφυλλίνη. Επομένως θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο πλάσμα και να προσαρμόζεται η δοσολογία της θεοφυλλίνης εαν χρειασθεί.

Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα κυκλοσπορίνης στον ορό με ταυτόχρονη χρήση norfloxacin. Συνεπώς πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στον ορό και να γίνονται οι κατάλληλες προσαρμογές της δοσολογίας της κυκλοσπορίνης όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα αυτά τα φάρμακα.

Οι κινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της norfloxacin, μπορεί να αυξήσουν τη δράση του από του στόματος χορηγούμενου αντιπηκτικού warfarin ή των παραγώγων του.

Όταν αυτά τα προϊόντα χορηγούνται συγχρόνως θα πρέπει να παρακολουθείται στενά ο χρόνος προθρομβίνης ή να γίνονται άλλες κατάλληλες δοκιμασίες ελέγχου πήκτικότητας του αίματος.

Ορισμένες κινολόνες, συμπεριλαμβανομένου του norfloxacin πρέπει να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα σιζαπρίδη, ερυθρομυκίνη, αντιψυχωσικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QTc.

Η ταυτόχρονη χορήγηση κινολόνης και glibenclamide (σκεύασμα σουλφονουλρίας) οδήγησε σε σπάνιες περιπτώσεις σε σοβαρή υπογλυκαιμία. Γι' αυτό συνιστάται παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος, όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα αυτά τα σκευάσματα.

Πολυβιταμινούχα προϊόντα που περιέχουν σίδηρο και ψευδάργυρο, αντιόξινα και σουκραλφάτη δεν θα πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με norfloxacin, ή μέσα σε δυο ώρες από τη λήψη της, επειδή μπορεί να επιδράσουν στην απορρόφησή της, με αποτέλεσμα να έχουμε μειωμένα επίπεδα norfloxacin στο αίμα και στα ούρα.

Η διδανοσίνη (δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα ή εντός δυο ωρών από την χορήγηση του NOROCIN, επειδή αυτά τα προϊόντα μπορεί να αλληλεπιδράσουν και αυτό θα οδηγήσει σε χαμηλότερα επίπεδα του NOROCIN στο αίμα και στα ούρα.

Μερικές κινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της norfloxacin έχει δείχτει ότι επιδρούν στο μεταβολισμό της καφεΐνης. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της κάθαρσης της καφεΐνης και σε παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα.

Στοιχεία από πειραματόζωα έχουν δείξει ότι οι κινολόνες σε συνδυασμό με fenbufen μπορεί να οδηγήσουν σε σπασμούς. Γι αυτό το λόγο η σύγχρονη χορήγηση κινολονών με fenbufen θα πρέπει να αποφεύγεται.

4.6 Κύηση και Γαλουχία

Η ασφαλής χορήγηση του NOROCIN σε έγκυες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί και συνεπώς, τα

οφέλη από τη θεραπεία με NOROCIN πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων. Το NOROCIN έχει ανιχνευθεί στον ομφάλιο λώρο και στο αμνιακό υγρό.

Δεν είναι γνωστό αν αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Από την εμπειρία που υπάρχει με άλλα φάρμακα αυτής της τάξης θα πρέπει να σταματήσει η γαλουχία όταν χορηγείται norfloxacin ή το norfloxacin ανάλογα με την αναγκαιότητα της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται μ' αυτό το προϊόν και μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα (βλ.παρ. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότερο από 3% αλλά που εμφανίστηκαν σε ποσοστό >0,1% των ασθενών) είναι γαστρεντερικές, νευροψυχιατρικές και δερματικές αντιδράσεις και περιλαμβάνουν ναυτία, πονοκέφαλο, ζάλη, εξάνθημα, αίσθημα πυρώσεως του στομάχου, επιγαστρικό άλγος/κράμπες και διάρροια.

Ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, αναφυλακτικές αντιδράσεις, αιμόλυση και υπογλυκαιμία (ιδιαίτερος επί συγχρόνου χορηγήσεως γλυβενκλαμίδης) είναι δυνατόν να εμφανιστούν κατά την χορήγηση των κινολονών, οι οποίες αν δεν γίνουν αντιληπτές από τον θεράποντα ιατρό ή τον ασθενή, μπορούν να αποβούν και θανατηφόρες. Επιπλέον τενοντίτις ιδιαίτερος του Αχιλλείου τένοντα, η οποία μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε ρήξη του τένοντος. Ασθενείς που λαμβάνουν σύγχρονα αντιπηκτικά παράγωγα κουμαρίνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, διότι υπάρχει πιθανότητα αυξήσεως της αντιπηκτικής δραστηριότητας πέραν της προβλεπομένης.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις (<0,1%) άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ανορεξία, διαταραχές στον ύπνο, κατάθλιψη, άγχος/νευρικότητα, ευερεθιστικότητα, ευφορία, αποπροσανατολισμός, ψευδαισθήσεις και , εμβοές, έχουν αναφερθεί.

Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ανακοινωθεί από τότε που κυκλοφόρησε το φάρμακο.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένων αναφυλαξίας, διάμεσου νεφρίτιδας, αγγειοοιδήματος, αγγειίτιδας, κνίδωσης, αρθρίτιδας, μυαλγίας, αρθραλγίας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού.

Φωτοευαισθησία
Σύνδρομο Stevens-Johnson
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Αποφολιδωτική δερματίτιδα
Πολύμορφο ερύθημα
Κνησμός

Γαστρεντερικές διαταραχές

Ψευδομεμβρανώδης κολίτις
Παγκρεατίτιδα (σπάνια),
Ηπατίτιδα, ίκτερος συμπεριλαμβανομένων του χολοστατικού ίκτερου και της αυξημένης ηπατικής λειτουργίας.

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματοςνεφρική ανεπάρκεια

Μυοσκελετικές διαταραχές

Τενοντίτιδα, ρήξη τενόντων, επιδείνωση της μυασθένειας gravis, αυξημένη κρεατινοκινάση (CK) .

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολυνευροπάθεια συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barre
Σύγχυση
Παραίσθησία
Ψυχικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων των ψυχωτικών αντιδράσεων, σπασμοί, τρόμος, κλονικός σπασμός μυός.

Διαταραχές του αίματος και του λαμφικού συστήματος

Αιμολυτική αναιμία που μερικές φορές σχετίζεται με έλλειψη της G6PD.
Ειδικές αισθήσεις
Δυσγευσία, οπτικές διαταραχές .

Καρδιακές διαταραχές

Πολύ σπανια παράταση του διαστήματος QTc και κοιλιακές αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένων των torsades de pointes) μπορεί να εμφανισθούν.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που ανφέρθηκαν με κινολόνες συμπεριλαμβάνουν:

Ακοκκιοκυταραιμία, πρωτεϊνουρία, καντιντουρία, κολπική καντιτίαση , κρυσταλλουρία, αύξηση της γλυκόζης , της χοληστερόλης του ορού, του καλίου του ορού, των τριγλυκεριδίων του ορού, αιματουρία, ηπατική νέκρωση, συμπτωματική υπογλυκαιμία, αύξηση του χρόνου προθρομβίνης, δυσγευσία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες άγνωστης αιτιολογικής συσχέτισης

Μία βέβαιη αιτιολογική συσχέτιση δεν θα μπορούσε να τεκμηριωθεί όσον αφορά τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: επιπεφυκίτιδα, οφθαλμικό άλγος/ερεθισμό, , εξασθένηση, κόπωση, υπνηλία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, υπερτονία, δύσπνοια, αταξία, δυσαρθρία, αιμοφθαλμία, νυσταγμός, περικόγχιο ερύθημα, πυρετός, έμετος, ξηροστομία, και προσωρινή απώλεια ακοής έχουν ανακοινωθεί.

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίς να υπάρχει τεκμηριωμένη αιτιολογική συσχέτιση: αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό, πρωτεϊνουρία, αυξημένη ουρία αζώτου στο αίμα και μείωση του αιματοκρίτη.

Ευρήματα από εργαστηριακές εξετάσεις:

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές παρατηρήθηκαν σπάνια κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Παρ' όλ' αυτά έχουν παρατηρηθεί με συχνότητα, <0.3%, λευκοπενία, ηωσινοφιλία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, αύξηση του ALAT (SGPT), ASAT (SGOT).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν παρατηρήθηκε σημαντικός λήθαργος με χορήγηση 4g/kg σε ποντικούς. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας στον άνθρωπο, θα πρέπει να εκκενώνεται το στομάχι με πρόκληση εμέτου ή γαστρική πλύση και αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Πρέπει να διατηρηθεί επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01MA06

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το NOROCIN είναι ένα νέο αντιμικροβιακό φάρμακο παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος της κινολόνης για χορήγηση από το στόμα.

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Το NOROCIN έχει ένα ευρύ φάσμα αντιμικροβιακής δραστηριότητας έναντι Gram-θετικών και Gram-αρνητικών αεροβίων παθογόνων. Το άτομο φθορίου στη θέση 6 παρέχει αυξημένη δραστηριότητα κατά των Gram-αρνητικών μικροοργανισμών και η ομάδα πιπεραζίνης στη θέση 7 είναι υπεύθυνη για την αντιψευδομοναδική δραστηριότητα.

Το NOROCIN αναστέλλει τη σύνθεση του μικροβιακού δεσοξυριβονουκλεϊνικού οξέος και είναι βακτηριοκτόνο. Στο μοριακό επίπεδο τρεις ειδικές δράσεις σε κύτταρα *E.coli* αποδόθηκαν στο NOROCIN.

1. Αναστολή της ATP εξαρτώμενης υπερελικώσεως του DNA που καταλύεται από την DNA γυράση.
2. Αναστολή της χαλάρωσης του υπερελικωμένου DNA.
3. Προαγωγή διάσπασης της διπλής έλικας του DNA.

Υπάρχει μικρή πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στη norfloxacin λόγω αυτόματης μετάλλαξης στον μικροοργανισμό (κυμαινόμενη από 10^{-9} έως 10^{-12}), ενώ για τα στελέχη *P.Aeruginosa* είναι 10^{-7} . Οι μικροοργανισμοί στους οποίους παρατηρείται η μεγαλύτερη ανάπτυξη ανθεκτικότητας είναι οι ακόλουθοι:

Pseudomonas aeruginosa, *klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*

Λόγω της ειδικής του δομής το NOROCIN είναι γενικά δραστικό έναντι των μικροοργανισμών που είναι ανθεκτικοί σε άλλα οργανικά οξέα το nalidixic acid, oxolinic acid, piperimidic acids, cinoxacin & flumequine.

Μικροοργανισμοί ανθεκτικοί in vitro στο norfloxacin, είναι επίσης ανθεκτικοί σ' αυτά τα οργανικά οξέα.

Προκαταρκτικές μελέτες δείχνουν ότι οι μικροοργανισμοί, ανθεκτικοί στο norfloxacin είναι γενικά επίσης ανθεκτικοί στο pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin και enoxacin.

Δεν υπάρχει γενικά διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ norfloxacin και άλλων κατηγοριών αντιμικροβιακών παραγόντων

Ανάλυση της ολικής κλινικής εμπειρίας με NOROCIN έδειξε υψηλό συσχετισμό μεταξύ των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών ευαισθησίας in vitro και της βακτηριολογικής και κλινικής αποτελεσματικότητας του προϊόντος στους ανθρώπους.

Το NOROCIN είναι δραστικό in vitro έναντι των ακόλουθων βακτηριδίων που βρέθηκαν σε λοιμώξεις του Ουροποιητικού:

Εντεροβακτηριοειδή

Είδη Citrobacter

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Edwardsiella tarda

Είδη Enterobacter

Enterobacter aerogenes

Είδη Proteus (ινδόλη θετικά)

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Είδη Providencia

Providencia rettgeri

Enterobacter agglomerans
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Είδη Hafnia

Providencia stuartii

Είδη Serratia
Serratia marcescens

Είδη Klebsiella
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii

Ψευδομονάδες

Pseudomonas aeruginosa
Pseudomonas cepacia
Pseudomonas fluorescens
Burkholderia stutzeri

Άλλα

Είδη Flavobacterium

Gram-Θετικοί κόκκοι

Είδη Staphylococcus
Staphylococcus coag.negative
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus Group B, Group D

Βακτηρίδια που σχετίζονται με οξεία γαστρεντερίτιδα

Aeromonas hydrophila
Campylobacter fetus subsp.jejuni
Enterotoxigenic Escherichia coli
Plesiomonas shigelloides
Salmonella spp.
Salmonella typhi
Shigella spp.
Shigella boydii
Shigella dysenteriae
Shigella flexneri
Shigella sonnei
Vibrio cholerae
Vibrio parahaemolyticus
Yersenia enterocolitica

Επιπλέον, το NOROCIN είναι δραστικό έναντι των Bacillus cereus, Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum, και Haemophilus influenzae.

Το NOROCIN δεν είναι δραστικό έναντι των αναεροβίων, συμπεριλαμβανομένων των Actinomyces spp., είδη Fusobacterium, είδη Bacteroides και είδη Clostridium εκτός από το C.perfringens.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Συνιστάται η τεχνική τυποποιημένων δισκίων κατά FDA, (1-3) (πρώην Kirby-Bauer) για τη δοκιμασία ευαισθησίας του αντιβιοτικού, χρησιμοποιώντας ένα δισκίο 10mcg και διαμέτρου 6mm.

Κατηγορία	Διάμετρος ζώνης (mm)	MIC (mcg/ml)
Ευαισθησία	≥ 17	≤ 4
Μετρίως ευαίσθητα	13-16	8
Ανθεκτικά	≤ 12	≥ 16

Αυτά τα κριτήρια ευαισθησίας αναφέρονται μόνο σε μικροοργανισμούς που απομονώθηκαν από τα ούρα (ουροποιητικό σύστημα) και τα κόπρανα (γαστρεντερολογικό σύστημα).

Η *Neisseria gonorrhoeae* και οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν από τους ιστούς θεωρούνται ευαίσθητοι στο NOROCIN όταν η διάμετρος ζώνης είναι ≥ 21mm ή η MIC ≤ 1mcg/ml.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το NOROCIN απορροφάται γρήγορα μετά την από του στόματος χορήγηση. Σε υγιείς εθελοντές απορροφάται τουλάχιστον το 30-40% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης του NOROCIN. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μια συγκέντρωση στον ορό 1.5mcg/ml η οποία επιτυγχάνεται μια ώρα περίπου μετά τη χορήγηση μιας δόσης 400mg. Η μέση ημιπερίοδος ζωής στον ορό είναι 3 έως 4 ώρες και είναι ανεξάρτητη από τη δόση.

Κατανομή

Οι παρακάτω συγκεντρώσεις είναι οι μέσες συγκεντρώσεις του norfloxacin σε διάφορα υγρά και ιστούς του σώματος μετρημένες 1 έως 4 ώρες μετά την χορήγηση δυο δόσεων 400mg, εκτός και αν αναφέρονται διαφορετικά:

Νεφρικό παρέγχυμα	7,3mcg/g
Προστάτης	2,5mcg/g
Σπέρμα	2,7mcg/ml
Όρχις	1,6mcg/g
Μήτρα/Τράχηλος	3,0mcg/g
Κόλπος	4,3mcg/g
Σάλπιγξ	1,9mcg/g
Ιστός χοληδόχου κύστεως	1,8mcg/g*
Χολή	6,9mcg/ml (μετά από δυο δόσεις των 200mg)

*προσδιορισμός 4-6 ώρες μετά την χορήγηση μιας δόσης 400mg.

Βιομετατροπή

Το norfloxacin εμφανίζεται στα ούρα σαν norfloxacin και με έξι δραστικούς μεταβολίτες μικρότερης αντιμικροβιακής δραστηριότητας. Το κύριο συστατικό αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 70% της ολικής απέκκρισης. Η βακτηριοκτόνος ικανότητα του NOROCIN δεν επηρεάζεται από το pH των ούρων.

Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες είναι μικρότερη από 15%.

Αποβολή

Το norfloxacin μεταβολίζεται σε αδρανείς μεταβολίτες και αποβάλλεται μέσω του μεταβολισμού των χοληφόρων και των νεφρών. Μετά από εφ' άπαξ δόση NOROCIN 400mg, παρατηρήθηκαν μέσες αντιμικροβιακές ενέργειες ισοδύναμες με 278,773 και 82mcg norfloxacin/gm κοπράνων που ελήφθησαν σε 12,24 και 48 ώρες, αντίστοιχα.

Η νεφρική απέκκριση γίνεται τόσο με πειραματική διήθηση όσο και με αμιγή

σωληναριακή έκκριση, όπως αποδεικνύεται από το υψηλό ποσοστό νεφρικής κάθαρσης (περίπου 275ml/λεπτό). Μετά από εφ' άπαξ δόση 400mg οι συγκεντρώσεις στα ούρα φτάνουν σε μία τιμή 200 ή περισσότερων mcg/ml σε υγιείς εθελοντές και παραμένουν πάνω από 30mcg/ml για τουλάχιστον 12 ώρες. Στις πρώτες 24 ώρες το 33-48% του φαρμάκου απεκκρίνεται στα ούρα.

Σε υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας 65-75ετών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία για την ηλικία τους), το norfloxacin αποβάλλεται πιο αργά λόγω της ελαφρά μειωμένης νεφρικής τους λειτουργίας. Η απορρόφηση του φαρμάκου φαίνεται ότι δεν επηρεάζεται. Πάντως ο χρόνος ημίσειας ζωής του norfloxacin σ' αυτά τα ηλικιωμένα άτομα είναι 4 ώρες.

Μετά από εφ' άπαξ δόση norfloxacin 400mg η απομάκρυνση του φαρμάκου με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 30ml/min/1.73m², είναι παρόμοια με αυτή των υγιών ατόμων. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30ml/min/1.73m² η νεφρική απέκκριση του norfloxacin ελαττώνεται σημαντικά και η αποτελεσματική ημίσεια ζωή στον ορό είναι περίπου 8 ώρες. Η απορρόφηση του φαρμάκου φαίνεται ότι δεν επηρεάζεται από τη μειωμένη νεφρική λειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση-Μεταλλαξιογένεση-Γονιμότητα

Δεν σημειώθηκε καρκινογενετικό δυναμικό ή δυναμικό μεταλλαξιογένεσης σε δόσεις 30-50 φορές μεγαλύτερες της συνήθους ανθρώπινης δόσης.

Δεν επηρέασε το γεννητικό δυναμικό στην συνήθη ανθρώπινη δόση.

Όταν σε σκύλους ηλικίας 3-5 μηνών χορηγήθηκε norfloxacin (4 ή περισσότερες φορές μεγαλύτερες της συνηθισμένης δοσολογίας στον άνθρωπο) παρουσιάστηκε (σχηματισμός) φλύκταινα και τελικώς εξέλκωση των αρθρικών χόνδρων στις αρθρώσεις που φέρουν το βάρος του σώματος. Παρόμοιες αλλαγές έχουν αναφερθεί και από άλλα φάρμακα παρόμοιας μοριακής δομής. Σε σκύλους 6 μηνών ή μεγαλύτερους δεν παρατηρήθηκαν τέτοιες αλλαγές.

Κύηση

Προκλήθηκε αποβολή του εμβρύου σε πιθήκους όταν χορηγήθηκαν σε δόσεις 10 φορές μεγαλύτερες της μεγαλύτερης ανθρώπινης δόσης. Η μέγιστη συγκέντρωση των επιπέδων στο πλάσμα των πιθήκων ήταν 2 φορές μεγαλύτερη απ' αυτή των ανθρώπων. Εμβρυοτοξικότητα παρατηρήθηκε σε κουνέλια με δόση των 100mg/kg/ημέρα. Αυτό δευτερογενώς οδήγησε σε μητρική τοξικότητα και αποτελεί μη προσδιορίσιμη αντιμικροβιακή επίδραση σε κουνέλια εξαιτίας μιας ασυνήθιστης ευαισθησίας σε αλλαγές που προκαλεί το αντιβιοτικό στην μικροχλωρίδα του εντέρου.

Δεν είχε τερατογόνο αποτέλεσμα σε ποντίκια, αρουραίους, κουνέλια σε δόσεις 6-50 φορές μεγαλύτερες της μεγαλύτερης ανθρώπινης. Όμως δεν υπάρχουν αρκετές και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες, γι αυτό πρέπει να χορηγείται μόνον όταν τα πιθανά οφέλη για τη μητέρα αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος με έκδοχα

Cellulose microcrystalline, croscarmellose sodium, magnesium stearate, hypromellose, hyprolose, titanium dioxide Cl 77891 E 171, carnauba wax.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα στοιχεία.

6.3 Χρόνος ζωής

36 μήνες

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά την φύλαξη

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ο περιέκτης είναι Aluminum/Aluminum blister

α.Base foil

Nylon 25 micron/polythylene Resin/Aluminum soft tamper 40 micron/polythylene Resin/ 60 micron PVC

β.Lidding foil

Aluminum 20 hard tamper/sealing Resin 4-6gm/m²

Το κάθε κουτί περιέχει 2 Aluminum/Aluminum blisters των 7 δισκίων

6.6 Υπεύθυνος της άδειας κυκλοφορίας

BIANEΞ Α.Ε.

18ο ΧΛΜ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ –ΛΑΜΙΑΣ

146 71 Νέα Ερυθραία

Τηλ.: 8009111-120

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

16567/11786/20-10-1984

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

25-8-2009