

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*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

- päikeseloojangukollane FCF (E110): 0,5 mg/tablett

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:

- kuseteede infektsioon.
- *Escherichia coli* poolt põhjustatud äge prostatiit.
- gonorröa (uretriit ja tservitsiit).

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Näidustused	Ööpäevane annus	Ravi kestus
Ravi		
Äge tsüstiit naistel	2 x 400 mg	3...7 päeva
Äge mittekomplitseeritud püelonefriit naistel	2 x 400 mg	7...14 päeva
Äge kuseteede infektsioon meestel	2 x 400 mg	7...14 päeva
Äge bakteriaalne prostatiit	2 x 400 mg	4...6 nädalat või enam
Gonorröa*	2 x 400 mg	3...7 päeva

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

Ravi jooksul peab tagama normaalse diureesi.

Neerukahjustusega patsiendid

Nolicin'i annuseid tuleb vähendada patsientidel, kelle kreatiini kliirens on < 0,33 ml/s (20 ml/min) ja/või kreatiini 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

Ravimit ei tohi kasutada ka lastel ja kasvueas noorukitel, kuna puudub kogemus ravimi kasutamise kohta nimetatud vanusegruppides ning ei saa välistada kasvamise käigus tekkivaid võimalikke liigeskõhre kahjustusi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nolicin'i tuleks ettevaatusega kasutada kesknärvisüsteemi häiretega patsientidel (eriti patsientidel, kellel on diagnoositud epilepsia või mõni teine suurenenud krambivalmidusega haigus).
Patsiendid peaksid ravi ajal vältima liigset viibimist otsese päikesevalguse käes. Valgustundlikkuse ilmnemisel tuleb ravi katkestada.

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

Ravi ajal tuleb tagada patsientide piisav hüdreeritus. Neerupuudulikkuse korral tuleb annuseid vastavalt kohandada.

Kinolooni-ravi käigus on täheldatud üksikuid kõõlusepõletiku ning isegi kõõluserebendi juhtusid (sagedamini Achilleuse kõõlusega seotud). Selliseid reaktsioone on täheldatud eeskätt eakatel patsientidel ja samaaegselt kortikosteroid-ravi saavatel patsientidel. Kui patsiendil tekib kõõluste piirkonnas valu ja/või ilmnevad kõõlusepõletiku esimesed nähud, soovitatakse ravi katkestada.
Patsiendid peaksid ravi ajal ning vahetult pärast ravi lõpetamist vältima liigset füüsilist koormust.

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)

(Vt lõigud 4.5, 4.8, 4.9).

Asovärvaine E110 võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioonide, sealhulgas astma teket.

Ülitundlikkusreaktsioonid esinevad sagedamini inimestel, kes on ülitundlikud ka atsetüülsalitsüülhappe suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Norfloksatsiini samaaegne kasutamine teofüllüüni või tsüklosporiiniga suurendab viimaste kontsentratsiooni vereseerumis; seetõttu soovitatakse nende ravimite kontsentratsioone vereseerumis jälgida.

Norfloksatsiini samaaegne manustamine suukaudsete antikoagulantidega (varfariiniga) tugevdab nende ravitoimet.

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.

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

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

Norfloksatsiini samaaegne manustamine nitrofurantoiiniga viib mõlema ravimi toime vähenemisele.

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 pearinglust) 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 ($> 1/100, < 1/10$)
- Aeg-ajalt ($> 1/1000, < 1/100$)
- Harv ($> 1/10\ 000, < 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	eosinofiilia, leukopeenia			
Immuunsüsteemi häired			allergilised reaktsioonid (urtikaaria, lööve, sügelus, anafülaksia)	
Psühhiaatrilised häired		väsimus	unisus, segasus, rahutus, ärrituvus, hirm, hallutsinatsioonid, depressioon	
Närvisüsteemi häired			peavalu, pearinglus, maitsetundlikkuse häired	

Silma kahjustused			nägemishäired	
Kõrva ja labürindi kahjustused			tinnitus	
Südame häired				vertikulaarse arütmia ja torsades de pointes (kirjeldatud peamiselt pikendatud QT-intervalli riskifaktoritega patsientidel), võib tekkida EKG QT-intervalli pikenemine. (vt lõik 4.4 ja 4.9)
Seedetrakti häired			iiveldus, isutus, kõhulahtisus, pseudomembranoosne koliit	
Lihasskeleti ja sidekoe kahjustused			kõõluse põletik ja kõõluste rebendite oht koos teiste kahjustavate teguritega	
Uuringud	transaminaaside, alkaalse fosfataasi ja laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) aktiivsuse tõus	kõrgeenenud urea ja kreatiniini seerum, ja hematokriidi langus		

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Tegevus

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 pikenemise tõttu tuleb jälgida EKG-d.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: fluorokinoloonid, ATC-kood: J01MA06.

Norfloksatsiin on suurepärane 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 MIK₉₀, mille poolt põhjustatud infektsioone kõige sagedamini norfloksatsiiniga ravitakse:

Bakter	MIK ₉₀ 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 – MIK₉₀ on 1...32 µg/l). Norfloksatsiin praktiliselt ei toimi enamikesse kliiniliselt olulistesse 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 fluorokinoloonide 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:

Kude või kehavedelik	Kontsentratsioon
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_{90} . Ka väljaheites ületavad ravimi kontsentratsioonid märkimisväärselt paljude soolehaigusi põhjustavate mikroorganismide MIK_{90} .

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 sapiga.

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.

Tableti kate
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
Sloveenia

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

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015