

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ..... 20000707

Разрешение № B6/MAM/6-529d3

Одобрение № ..... / 06. 01. 2021

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Нолицин 400 mg филмирани таблетки  
Nolicin 400 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg норфлоксацин (*norfloxacin*).

Помощни вещества с известно действие:

- Оранжев оцветител FCF (E110): 0,5 mg/таблетка

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Таблетките са оранжеви, кръгли, леко двойноизпъкнали, с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделяна на две равни дози.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Неусложнен остър или рецидивиращ цистит при жени, остра инфекция на пикочните пътища при мъже, бактериален простатит, гонококов уретрит и цервицит, причинени от чувствителна *Neisseria gonorrhoeae* и инфекции на стомашно-чревния тракт (напр. диария на пътешествениците).

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване на антибактериални средства.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Показания	Дневна доза	Продължителност на лечението
<i>лечение</i>		
Неусложнен остър цистит при жени	2 × 400 mg	3 до 7 дни
Рецидивиращ цистит при жени	2 × 400 mg	7 до 14 дни
Остра инфекция на пикочните пътища при мъже	2 × 400 mg	7 до 14 дни
Бактериален простатит	2 × 400 mg	4 до 6 седмици или по-дълго
Гонококов уретрит и цервицит, причинени от чувствителна <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	2 × 400 mg	3 до 7 дни
Инфекции на стомашно-чревния тракт (напр. диария на пътешествениците)	2 × 400 mg	до 5 дни

\* При гонорея, една доза от 2 до 3 таблетки може също така да се приеме.

Таблетките могат да се приемат на гладно с малко течност, а също така и по време на хранене. По време на лечението трябва да се поддържа нормална диуреза.



#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Дозата на Нолицин трябва да бъде намалена, ако креатининовият клирънс е по-малко от 0,33 ml/s (20 ml/min) и/или стойностите на серумния креатинин са над 400  $\mu\text{mol/l}$  (4,5 mg/100 ml).

Дозата трябва да бъде намалена наполовина или дозовия интервал да се увеличи два пъти. Пациенти на хемодиализа, които поддържат нормална диуреза, също трябва да приемат половината от обичайната доза.

Дозата при пациенти на CAPD с поддържана диуреза е същата като при нормална бъбречна функция.

Поради липса на данни за безопасността, Нолицин е противопоказан при деца (вж. точка 4.3).

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други хинолонови лекарства или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност и кърмене.
- Деца и юноши в период на растеж, защото при тях липсва опит с употребата на лекарството в този период и тъй като не може да се изключи възможността за увреждане на ставния хрущял по време на растежа.
- При пациенти с анамнеза за тендинит и/или скъсване на сухожилие, при приложение на флуорохинолони (вж. точка 4.4 и 4.8).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Употребата на норфлоксацин трябва да се избягва при пациенти, които са имали сериозни нежелани реакции в миналото при употреба на продукти, съдържащи хинолони или флуорохинолони (вж. точка 4.8). Лечението на тези пациенти с норфлоксацин трябва да се започва само при липса на алтернативни възможности за лечение и след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. също точка 4.3).

#### Реакции на свръхчувствителност

Норфлоксацин може да причини сериозни, потенциално опасни реакции на свръхчувствителност (анафилактични и анафилактоидни реакции) понякога след приемане на първоначалната доза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да преустановят лечението незабавно ако се появят такива реакции и да се свържат с лекуващия лекар или лекар от спешна помощ, който ще предприеме адекватни интензивни мерки.

#### Употреба при пациенти с епилепсия и други нарушения на ЦНС

Нолицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушения на ЦНС (особено тези с епилепсия и други състояния, които могат да предизвикат гърчове). В редки случаи са докладвани конвулсии при пациенти, приемащи норфлоксацин. Норфлоксацин може да доведе до обостряне и влошаване на симптомите при пациенти с известни или предполагаеми психични нарушения, халюцинации и /или объркване. В случай на конвулсивни припадъци, лечението с норфлоксацин трябва да се преустанови.

#### Продължителни, инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за много редки случаи на продължителни (продължаващи месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи различни, понякога много системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, психика и сетивни органи) при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, независимо от тяхната възраст и вече съществуващите рискови фактори. Норфлоксацин трябва да се спре незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция, като пациентите трябва да се посъветват да се свържат с техния лекар, предписал лекарството за съвет.



### Периферна невропатия

Съобщава се за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водещи до парестезии, хипоестезия, дизестезия или слабост при пациенти, приемащи хинолони и флуорохинолони. Пациентите, които приемат норфлоксацин, трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар, преди да продължат лечението, ако се появят симптоми на невропатия, като болка, усещане за парене, мравучкане, изтръпване или слабост, за да се предотврати развитието на потенциално необратимо заболяване. (вж. точка 4.8).

### Фоточувствителност

Реакции на фоточувствителност са наблюдавани при пациенти, които са изложени на пряка слънчева светлина, докато приемат някои вещества от този клас лекарства. Прекомерно излагане на пряка слънчева светлина трябва да се избягва по време на лечението. Ако се получи фоточувствителност, лечението трябва да се преустанови.

### Зрителни нарушения

Ако настъпи нарушение на зрението или въздействие върху очите, трябва да се проведе консултация с офталмолог незабавно.

### Кристурия

В случай на продължително лечение, трябва да се проследява появата на кристурия. Въпреки че не се очаква кристурия да се появи при нормални условия при режим на дозиране от 400 mg два пъти дневно, като предпазна мярка препоръчителната дневна доза не трябва да се превишава.

Трябва да се осигури адекватна хидратация на пациента.

### Употреба при бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане съотношението полза/риск от употребата на норфлоксацин трябва да бъде внимателно индивидуално преценена (вж. точка 4.2).

При бъбречна недостатъчност дозата трябва да се коригира съответно, тъй като норфлоксацин се екскретира предимно чрез бъбреците.

### Тендинит и/или разкъсване на сухожилие

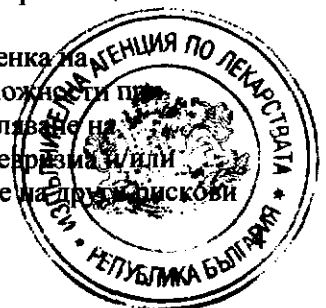
Тендинит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но без да се ограничава само до него), понякога двустранно, може да се получи още в рамките на 48 часа от започване на лечението с хинолони и флуорохинолони като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди. По тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва.

При първия признак на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление) лечението с норфлоксацин трябва да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение. Засегнатият(те) крайник(ци) трябва да бъде(ат) лекуван(и) по подходящ начин (напр. обездвижване). Не трябва да се използват кортикостероиди, ако се появят признаци на тендинопатия.

### Аневризма и дисекция на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекция на аортата, особено при пациенти в старческа възраст, както и от регургитация на аортната и митралната клапа след прием на флуорохинолони. Съобщени са случаи на аневризма и дисекция на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Затова флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след разглеждане на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или вродено заболяване на сърдечните клапи, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекция на аортата или заболяване на сърдечните клапи, или при наличие на други фактори



фактори или заболявания, предразполагащи

- както към аневризма, така и за и дисекация на аортата и за регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително
- при аневризма и дисекация на аортата (напр. съдови нарушения, напр. артериит на Takayasu, гигантоклетъчен артериит, или известна атеросклероза или синдром на Sjögren), или допълнително
- при регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. инфекциозен ендокардит).

Рискът от аневризма и дисекация на аортата и тяхното разкъсване може също да се повиши при пациенти, лекувани едновременно със системни кортикостероиди.

В случай на внезапна болка в корема, гърдния кош или гърба пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекар в спешно отделение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на остра диспнея, поява на сърцебиене (палпитации) или развитие на оток на корема или долните крайници.

#### Удължаване на QT-интервала

Флуорохинолони, включително норфлоксацин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, при които има повишен риск от удължаване на QT-интервала, като например:

- вроден синдром на удължения QT-интервал
- едновременна употреба с лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. Клас I и Клас III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици)
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
- старческа възраст
- сърдечни нарушения (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия)

(Виж точки 4.5, 4.8 и 4.9)

Пациенти в старческа възраст и жени могат да бъдат по-чувствителни към QT-удължаващи интервала лекарства. Поради тази причина флуорохинолони, включително норфлоксацин, трябва да бъдат използвани с повишено внимание при тези популации (виж точки 4.5, 4.8 и 4.9).

#### Дисгликемия

Както при всички хинолони, се съобщава за нарушения в нивата на кръвната захар, включващи, както хипогликемия, така и хипергликемия (вж. точка 4.8), обикновено при диабетици, на които се прилага съпътстваща терапия с перорални хипогликемични средства (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта при пациенти с диабет.

#### Употреба при пациенти с миастения гравис

Норфлоксацин може да изостри симптомите на миастения гравис, което може да доведе до животозастрашаваща слабост на дихателните мускули. Трябва да се предприемат адекватни мерки при признаци на респираторен дистрес.

#### G6PD- (Глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен) дефицит

При пациенти с латентен или действителен дефицит на G6PD- (глюкоза-6-фосфат-дехидрогеназа), са възможни хемолитични реакции.

#### Псевдомембранозен колит

Появата на тежка и персистираща диария по време на или след терапията може да е доказателство за много рядко наблюдаван псевдомембранозен колит. В такива случаи, терапията трябва незабавно да бъде спряна и трябва да се започне подходяща терапия (например ванкомицин, 4 x 250 mg перорално). Лекарства, намаляващи перисталтиката са противопоказани в тази ситуация.

#### Холестатичен хепатит



Случаи на холестатичен хепатит са докладвани често при лечение с норфлоксацин (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат лечението и да се свържат с лекуващия лекар, ако забележат симптоми на чернодробно заболяване, като например анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезнен корем.

#### Специална информация за някои от помощните вещества

Това лекарство съдържа азооцветител оранжев оцветител FCF E110, който може да предизвика алергични реакции.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Теофилин, циклоспорин

Когато норфлоксацин се използва едновременно с теофилин или циклоспорин се повишават техните серумни нива, затова се препоръчва измерване на техните серумни концентрации.

#### Варфарин

Едновременното приложение на норфлоксацин с перорални антикоагуланти (варфарин) повишава техния терапевтичен ефект. По време на лечението с норфлоксацин времето за коагулация на кръвта се удължава, поради което при хирургично лечение е необходимо проследяване на кръвната коагулация

#### Пробенецид

Пробенецид намалява отделянето на норфлоксацин в урината, но не повлиява серумната му концентрация

Норфлоксацин инхибира CYP 1A2, което може да доведе до взаимодействия с други лекарства, метаболизиращи от този ензим.

#### Диданозин

Диданозин не трябва да се прилага едновременно с норфлоксацин или в рамките на два часа преди или след прилагане на норфлоксацин, тъй като засяга неговата абсорбция и води до пониски нива на норфлоксацин в серума и урината.

#### Кофеин

Известно е, че метаболизмът на кофеина се инхибира от хинолони, а също така и от норфлоксацин. Това може да доведе до забавено елиминиране и продължителен плазмен полуживот на кофеин. По време на лечението с норфлоксацин, поглъщането на съдържащи кофеин медикаменти (например някои аналгетици) трябва да се избягва, когато е възможно. Прясното и киселото мляко (течни млечни продукти), антиациди и сукралфат намаляват абсорбцията на норфлоксацин. Нолицин трябва да се приема един час преди или два часа след приема на мляко.

Ако норфлоксацин се използва едновременно с лекарства, съдържащи желязо, алуминий, бисмут, магнезий, калций или цинк, се образуват големи комплекси (хинолон-метал) и те не се абсорбират. Антиациди, сукралфат и лекарства, съдържащи тези елементи трябва да се вземат два часа след Нолицин.

#### Фенбуфен

Въз основа на проучвания при животни едновременното приложение на хинолони и фенбуфен може да причини гърчове. Следователно, едновременното приложение на хинолони и фенбуфен трябва да се избягва.



Едновременното приложение на хинолони и кортикостероиди може да увеличи риска от тендинит или скъсване на сухожилие.

Съобщава се също така и за засилен ефект на антидиабетни средства (сулфанилурейни), ако се приемат едновременно с норфлоксацин.

Едновременната употреба на норфлоксацин с нитрофурантоин води до отслабване на ефекта на двете лекарства.

#### Лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала

Норфлоксацин, като други флуорохинолони, трябва да се използва с внимание при пациенти, приемащи лекарства, които удължават QT-интервала (напр. Клас I и Клас III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (Виж точка 4.4).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Безопасната употреба на лекарството по време на бременност и кърмене не е установена. Приемането по време на бременност е оправдано само в случаите, когато очакваната полза за майката надхвърля риска за бебето.

##### Кърмене

Майките не трябва да кърмят по време на лечението.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Нолицин слабо или умерено повлиява способността за шофиране или работа с машини. Хинолоните, могат, макар и рядко, да предизвикат конвулсии, затова те не трябва да се прилагат при пациенти с анамнеза за гърчове. Нежелани реакции от страна на Нолицин, като главоболие и виене на свят, се появяват много рядко, но те могат да отслабят вниманието, особено ако се приема заедно с алкохол. Лекарите и фармацевтите следва да предупреждават своите пациенти да не шофират, работят с машини и извършват всякакви други опасни дейности, докато те не разберат как реагират на лечението.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции, които могат да възникнат по време на лечение с Нолицин са класифицирани в следните групи по реда на честота:

- Много чести ( $\geq 1/10$ ),
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ),
- Нечести ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ),
- Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1\ 000$ ),
- Много редки ( $<1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Честота на нежеланите лекарствени реакции, изброени от отделни органи и системи:

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		еозинофилия, левкопения, неутропения, тромбоцитопения, удължаване на	хемолитична анемия*		



		про- тромбиновото време			
Нарушения на имунната система			анафилаксия		алергични реакции (уртикария, обриви, сърбеж)
Нарушения на метаболизма и храненето					Хипогликемична кома (вж. точка 4.4).
Психични нарушения**			промени в настроението, объркване, страх (чувство за тревожност), халюцинации, депресия, нервност, раздразни- телност, еуфория, дезориентация, психични смущения и психотични реакции.		
Нарушения на нервната система**		главоболие, замайване, сънливост		парестезия, безсъние, нарушения на съня, поли- невропатия, включително синдром на Guillain-Barré и гърчове	
Нарушения на очите**				нарушение на зрението, увеличено сълзене	
Нарушения на ухото и лабиринта**			шум в ушите		
Сърдечни нарушения***					тахикардия, вентрикуларна аритмия и torsades de pointes (съобщава се предимно при пациенти с риск от удължаване на QT интервала) и удължен QT интервал на електрокардиограм ата (вж. точка 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения***			петехии и хеморагични були/папули с васкулит		
Стомашно- чревни нарушения		коремна болка и спазми, киселини,	повръщане, загуба на апетит, псевдо-		





		гадене, диария	мембранозен колит, панкреатит		
Хепато-билиарни нарушения	холеста-тичен хепатит, хепатит				жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обриви		кожни реакции, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), еритема мултиформе (синдром на Stevens-Johnson), фоточувствителност (вж. точка 4.4), пруритус, уртикария, ангиоедем		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**		рабдомиолиза	възпаление на сухожилия, тендосиновит, болки в мускулите и/или ставите, възпаление на ставите	Разкъсване на сухожилията и в комбинация с други увреждащи фактори е възможно обостряне на миастения гравис (вж. точка 4.4)	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		кристалурия	интерстициален нефрит		
Нарушения на репродуктивната система и гърдите			Вагинална кандидоза		
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение**			умора		
Изследвания		повишени нива на транс-аминазите, алкалната фосфатаза и лактат дехидрогеназата (LDH) и намален хематокрит.			

\* Понякога се свързва с дефицит на глюкоза-6-фосфатдехидрогеназа

\*\* Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години) инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции. Загряване няколко



понякога много системно-органични класове и сетива (включително реакции като тендинит, разкъсване на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезии, депресия, умора, нарушение на паметта, нарушения на съня и увреждане на слуха, зрението, вкуса и обонянието) във връзка с употребата на хинолони и флуорохинолони, в някои случаи, независимо от вече съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4).

Фоточувствителност е наблюдавана при пациенти, които по време на продължителна терапия с подобни на хинолони медикаменти са били изложени на слънчева светлина или солариуми (фототоксични реакции, фотосенсибилизация с везикуляция, зачервяване, подуване и промяна в цвета); (вж. точка 4.4).

Ако се появят тежки нежелани реакции, лечението трябва да се преустанови.

\*\*\* При пациентите, приемащи флуорохинолони, са съобщени случаи на аневризма и дисекция на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Предозирането може да предизвика главно гадене, повръщане, диария, при по-тежките случаи и замаяване, умора, объркване и гърчове.

### Поведение

След поглъщането на голям брой таблетки, е показано стомашна промивка, внимателно наблюдение на пациента и, ако е необходимо, симптоматично лечение. Добрата хидратация е от голямо значение за поддържане на подходящи диуреза.

В случай на предозиране трябва да бъде приложено симптоматичното лечение. Трябва да се приложи ЕКГ-мониторинг, поради възможността от удължаване на QT- интервала.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: флуорохинолони, АТС код: J01MA06.

Норфлоксацин е уроантисептик, но той не се използва за лечение на системни инфекции. Той действа на грам-отрицателни аеробни микроорганизми, а също така и на някои грам-положителни микроорганизми.

Неговата антимикробна ефикасност намалява, ако рН се понижава и при по-висока концентрация на магнезиеви йони.

Таблица на MIC<sub>90</sub> за микроорганизми, причиняващи инфекции, които най-често се лекуват с норфлоксацин:



Бактерии	МИС <sub>90</sub> (µg/ml)
Повечето ентеробактерии*	0,015–2
<i>Serratia marcescens</i>	3,1
<i>Providencia stuarti</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.

Други щамове от *Pseudomonas* и *Acinetobacter* spp. са по-малко чувствителни към норфлоксацин. Стафилококите и стрептококите са също така с по-ниска чувствителност (чувствителността варира в значителна степен) към норфлоксацин (МИС<sub>90</sub> е между 1 и 32 µg/ml). Норфлоксацин е практически неефективен спрямо повечето от клинично значимите анаероби. Медикаментът притежава действие само по отношение на някои щамове *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* и *Veillonella* spp.. *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* и *Ureaplasma* са с ниска чувствителност към норфлоксацин.

#### Механизъм на действие

Действието на норфлоксацин се основава на възпрепятстването на синтеза на ДНК в бактериалната клетка. Основният ефект се изразява в потискане на ензима ДНК-гираза (топоизомераза II). При проведените досега проучвания е установено, че гиразата прекъсва ДНК веригата, след което се образува комплекс между разрушената верига на ДНК, хинолона и гиразата. Образуването по този начин комплекс възпрепятства свръхспирализацията на ДНК веригата, в резултат, на което възниква патологична пространствена ДНК конфигурация. Подобна ДНК не може повече да функционира нормално. В следващия етап, ДНК се разгражда до по-малки фрагменти. По-вероятно е антимикробният ефект на хинолоните да се дължи на образуването на комплекс, отколкото на обикновено потискане на гиразата. Резистентност, причинена от спонтанна мутация е рядкост. Ентеробактериите рядко развиват резистентност. Резистентност развиват по-често *Pseudomonas aeruginosa* и метицилин-резистентните щамове на стафилококите. Резистентността не е плазмидно-медирана. Тя е в резултат на хромозомни мутации на бактериалната ДНК гираза. Кръстосана резистентност може да настъпи между норфлоксацин и други флуорохинолони. Щамове, устойчиви на налидиксова и пипемидинова киселини са чувствителни към норфлоксацин.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Норфлоксацин бързо се абсорбира от стомашно-чревния тракт. При здрави доброволци, пикови плазмени концентрации възникват от 1 до 2 часа след перорален прием. Абсорбцията от стомашно-чревния тракт е непълна и възлиза на 30 до 40% от пероралната доза. "Стационарно състояние" е налице, в рамките на 2 дни.

#### Разпределение

Около 15% от норфлоксацин се свързва с плазмените протеини. Ниската степен на свързване с протеини прави възможна неговото добро и бързо проникване в тъканите и телесните течности.

Концентрации на норфлоксацин в различни тъкани:



Телесна течност или тъкан	Концентрация
Бъбречен паренхим	7,3 µg/g
Простата	2,5 µg/g
Стена на пикочния мехур	3,0 µg/g
Семенна течност	2,7 µg/g
Тестиси	1,6 µg/g
Матка/шийка на матката	3,0 µg/g
Яйчници	1,9 µg/g
Влагалище	4,3 µg/g
Жлъчка	6,9 µg/g

Перорално приетият норфлоксацин (50 mg/kg) преминава през плацентарната бариера; концентрациите в тъканите на плода са около 10% от серумните концентрации на майката. Дози от 400 mg, приети два пъти дневно, водят до концентрации в бъбреците от 3,9 до 16,2 µg/g, които значително надвишават тези в серума (100 до 300 пъти). Пикови концентрации в урината в стойности около 478 mg/l, след приемане на доза от 400 mg, се достигат за 2 часа; концентрациите в простатата (0,7 до 4,7 µg/g) са по-ниски, но въпреки това превишават тези в плазмата. Концентрациите на норфлоксацин в жлъчката и жлъчните пътища са от 0,15 до 4,5 µg/g и съответно от 0,4 до 4 µg/g, което представлява 3 до 7 пъти по-високи стойности от серумните. Отбелязани са също така и високи концентрации в черния дроб. Концентрациите във влагалището и матката, след перорален прием на единична доза от 400 mg, превишават 2 до 3 пъти тези в серума. Установените концентрации в бронхиалния секрет, сливиците, яйчниците, стената на жлъчния мехур са подобни или малко по-ниски от серумните. Пиковите концентрации на норфлоксацин в урината са около 100 пъти по-високи от MIC<sub>90</sub> за повечето патогени, причиняващи инфекции на пикочните пътища. Също така, концентрациите във фекалиите чувствително превишават MIC<sub>90</sub> за редица чревни патогени.

#### Биотрансформация

Норфлоксацин се метаболизира в организма на опитни животни и хора само в ограничена степен. При хора 80% от норфлоксацин се елиминира в непроменен вид. Норфлоксацин се метаболизира в черния дроб, като възникват изменения в крайния азотен атом на пиперазиновия пръстен. Основният метаболит е оксодериват. Други метаболити като аминок-, ацетил-, формил- и 2-аминоетиламино деривати на хинолоновия пръстен се откриват в малки количества при хора.

#### Елиминиране

Норфлоксацин се елиминира от организма с урината, жлъчката и фекалиите. Биологичният полу-живот е 3 до 4 часа.

Двадесет и четири часа след перорален прием на 100 до 800 mg от организма се елиминират с урината от 33 до 39% от приложената доза; при по-висока доза (1600 mg), 47,8% се излъчва чрез урината, 5 до 8% от които съставляват метаболизирана част от лекарството.

Норфлоксацин се излъчва посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция.

В малка степен, норфлоксацин се излъчва чрез жлъчката (2 до 3%).

Около 30% от орално приетата доза се излъчват с фекалиите.

При пациенти с бъбречна недостатъчност, фармакокинетиката на норфлоксацин се променя в зависимост от степента на засягане на бъбречната функция. Въпреки фармакокинетичните изменения, като удължено време за достигане на пикови плазмени концентрации, удължен биологичен полу-живот и удължена елиминация, концентрациите на норфлоксацин в пикочните пътища са достатъчно високи за ефективно лечение на инфекциите.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При продължително приложение на норфлоксацин при млади животни са отбелязани увреждания на хрущяла на ставите.



При рН 6 и повече на урината, при плъхове и кучета е установена поява на кристалурия.  
При проведените проучвания при опитни животни не са установени нито тератогенни, нито мутагенни или канцерогенни ефекти на норфлоксацин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

повидон  
нишестен натриев гликолат (тип А)  
микрочистална целулоза  
силициев диоксид, колоиден безводен  
магнезиев стеарат  
пречистена вода

#### Филмово покритие

хипромелоза  
талк  
титанов диоксид (E171)  
оранжев оцветител FCF (E110)  
пропилен гликол (E1520)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 20 филмирани таблетки (2 блистера по 10 таблетки), в кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне**

Няма специални изисквания при изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per. №: 20000707



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 17.05.2006г.

Дата на последно подновяване: 13.10.2011г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

26. Ноември 2020

