

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Към Рег. № 2000 707

Разрешение № 11-15289 / 13 10 2011

Добробление №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества:

- 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 се дели на две еднакви части.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Остър цистит при жени, рецидив на цистит при жени, остра инфекция на долния уринарен тракт при мъже, хроничен бактериален простатит, гонорея и бактериален гастроентерит. Профилактика на често повтарящи се инфекции на пикочните пътища, предотвратяване на пътническа диария и селективна деконтаминация на стомашно-чревния тракт при имунокомпрометирани лица.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Показания	Дневна доза	Продължителност на лечението
<i>лечение</i>		
Остър цистит при жени	2 × 400 mg	3 до 7 дни
Рецидив на цистит при жени	2 × 400 mg	7 до 14 дни
Остра инфекция на долния уринарен тракт при мъже	2 × 400 mg	7 до 14 дни
Хроничен бактериален простатит	2 × 400 mg	4 до 6 седмици или по-дълго
Гонорея *	2 × 400 mg	3 до 7 дни
Бактериален гастроентерит	2 × 400 mg	до 5 дни
<i>Профилактика</i>		
Често повтарящи се инфекции на пикочните пътища	1 × 200 mg вечер	6 месеца до няколко години
Пътническа диария	1 × 400 mg	Един ден преди пътуването, по време на пътуването и още 2 дни след завръщането си (не повече от 21 дни)

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Сепсис при неутропенични пациенти	2 × 400 mg	до 8 седмици
-----------------------------------	------------	--------------

* 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 бъбречна недостатъчност

Дозата на Нолицин трябва да бъде намалена, ако креатининовия клирънс е по-малко от 0,33 ml/s (20 ml/min) и / или стойностите на серумния креатинин са над 400 µmol/l (4.5 mg/100 ml). Дозата трябва да бъде намалена наполовина или дозовия интервал да се увеличи два пъти.

Пациенти на хемодиализа, които поддържа 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.

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.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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).

Прекомерно излагане на пряка слънчева светлина трябва да се избягва по време на лечението. Ако се получи фоточувствителност, лечението трябва да се преустанови.

Трябва да се осигури адекватна хидратация на пациента. При бъбречна недостатъчност дозата трябва да се коригира съответно.

Има съобщения за единични случаи на тендинит и дори скъсване на сухожилие по време на лечение с хинолони. Препоръчително е, че лекарството да бъде спряно при получаване на болка в сухожилията и / или при първите признаци на тендинит. Прекомерните физическите упражнения трябва да се избягват по време и непосредствено след лечението.

Специална информация за някои от помощните вещества

Азо оцветителят E110 може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Едновременното приложение на норфлоксацин с перорални антикоагуланти (варфарин) повишава техния терапевтичен ефект.

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,

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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.

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.

4.6 Бременност и кърмене

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.

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 реакции

Нежеланите 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 $<1 / 1000$),
- 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:

Изследвания

- Нечести: повишени трансминази, алкална фосфатаза и лактат дехидрогеназа (ЛДХ)
- Редки: повишени урея и серумен креатинин и намален хематокрит

Нарушения на кръвта и лимфната система

- Нечести: еозинофилия, левкопения

Нарушения на нервната система

- Нечести: главоболие, замаяване, депресия
- Редки: умора
- Много редки: сънливост, объркване, безпокойство, раздразнителност, страх,

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

халюцинации, шум в ушите

Стомашно-чревни нарушения

- Чести: гадене
- Нечести: анорексия, диарии
- Много редки: псевдомембранозен колит

Нарушения на мускулно-скелетната система и на съединителната тъкан

- Много редки: тендинит или скъсване на сухожилие, обикновено в комбинация с други вредни фактори

Нарушения на имунната система

- Много редки: алергични реакции (уртикария, обриви, сърбеж, анафилаксия), тежки кожни реакции

Ако се появят тежки нежелани реакции, лечението трябва да бъде преустановено.

4.9 Предозиране

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

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.

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

Таблица на MIC₉₀ за микроорганизми, причиняващи инфекции, които най-често се лекуват с норфлоксацин:

Бактерии	MIC ₉₀ (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

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

<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 шамове 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 (MIC₉₀ 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 шамове *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 антимикуробният 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 шамове 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 възникнат 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 концентрации 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

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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 бърбреците 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 MIC₉₀ за повечето патогени, причиняващи инфекции на пикочните пътища. Също така, концентрациите във фекалиите чувствително превишават MIC₉₀ за редица чревни патогени.

Метаболизъм

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 amino-, 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 pH 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

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

нишестен натриев гликолат (тип А)
 микрокристална целулоза
 силициев диоксид, колоиден безводен
 магнезиев стеарат
 пречистена вода
Филмово покритие
 хипромелоза
 талк
 титанов диоксид (E171)
 оранжав оцветител FCF (E110)
 пропилен гликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

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 изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

20000707

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА