

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Nolicin – Нолицин 400 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 400 mg норфлоксацин.

Екципиенс:

- портокалова боја FCF (E110): 0,5 mg/таблета

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Таблетите се портокалови, округли, благо биконвексни, обележани со разделна линија од едната страна.

Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Тералевтски индикации

- Некомплициран акутен циститис кај жени, релапс на циститис кај жени,
При некомплициран акутен циститис и релапс на циститис, лекот Нолицин треба да се користи само кога се смета дека не е соодветно да се користат други антибактериски лекови коишто вообичаено се препорачуваат за третман на овие инфекции.
- Акутна инфекција на уринарниот тракт кај мажи,
- Бактериски простатитис,
- Гонококен уретритис и цервицитис предизвикани од сензитивна *Neisseria gonorrhoeae*
- Гастроинтестинални инфекции (на пр. дијареа при патување)

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Индикации	Дневна доза	Времетраење на терапијата
<i>Третман</i>		
Некомплициран акутен циститис кај жени	2 × 400 mg	3 до 7 дена
Релапс на циститис кај жени	2 × 400 mg	7 до 14 дена
Акутна инфекција на уринарниот тракт кај мажи	2 × 400 mg	7 до 14 дена
Бактериски простатитис	2 × 400 mg	4 до 6 недели или подолго
Гонококен уретритис и цервицитис	2 × 400 mg	3 до 7 дена



DM

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

предизвикани од сензитивна <i>Neisseria gonorrhoeae</i> гонореа*		
Гастроинтестинални инфекции (на пр. дијареја при патување)	2 × 400 mg	до 5 дена

*При гонореа, може да се даде и единечна доза од 2 до 3 таблети.

Пациенти со ренална инсуфициенција

Дозата на Нолицин треба да се намали ако креатинин клиренсот е помал од 0,33 ml/s (20 ml/min) и/или нивото на креатинин во серумот е поголемо од 400 µmol/l (4,5 mg/100 ml). Дозата треба да се намали за половина или да се удвои дозниот интервал.

Пациентите кои се на хемодијализа со одржана диуреза, исто така треба да им се даде половина од вообичената доза.

Дозата кај пациенти на CAPD со одржана диуреза е иста како кај оние со нормална функција на бубрезите.

Педијатриска популација

Поради недостатокот на податоци за безбедноста, контраиндицирана е употребата на Нолицин кај деца (погледнете во точка 4.3).

Начин на администрација

Таблетите може да се земаат на празен stomak со малку течност, а исто така и за време на оброкот.

За време на терапијата треба да се одржува нормална диуреза.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција, на други кинолони или на некој од екципиенсите наведени во точка 6.1.

Бременост и доење.

Деца и адолесценти во раст поради недостатокот на искуство со употребата на лекот кај овие групи на пациенти и затоа што не е исклучена можноста за оштетување на рскавицата на зглобовите за време на растот.

Пациенти со историја на тендинитис и/или руптура на тетива поврзани со администрација на флуорокинолони.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Употребата на норфлоксацин треба да се избегнува кај пациенти кои имале сериозни несакани реакции во минатото додека користеле кинолони или производи што содржат флуорокинолони (погледнете во точка 4.8). Третманот на овие пациенти со норфлоксацин треба да се започне само доколку не постојат алтернативни терапевтски опции и по внимателна проценка на односот помеѓу користа и ризикот (погледнете во точка 4.3).

Хиперсензитивни реакции

Повремено по почетната доза, норфлоксацин може да предизвика сериозни, потенцијално фатални хиперсензитивни реакции (анафилактични и анафилактикоидни реакции), (погледнете во точка 4.8).

Доколку почувствуваат такви реакции пациентите треба да се советуваат веднаш да го прекинат лекувањето и да го контактираат својот лекар или лекар од одделот за ургентна медицина, кој ќе иницира соодветни итни мерки.



1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Употреба кај пациенти со епилепсија и други нарушувања на ЦНС Потребна е претпазливост при давање на норфлорксацин кај пациенти со нарушувања на ЦНС (особено оние со епилепсија и други состојби кои можат да предизвикаат конвулзии).

Во ретки случаи кај пациентите кои примаат норфлорксацин биле пријавени конвулзии. Норфлорксацин може да доведе до егзацербација и влошување на симптомите кај пациенти со познати или сомнителни психијатриски нарушувања, халуцинации и/или конфузија. Во случај на конвулзивни напади, третманот со норфлорксацин треба да се прекине.

Сериозни несакани реакции на лекот што се продолжени, доведуваат до работонеспособност и се потенцијално неповратни

Пријавени се многу ретки случаи на сериозни несакани реакции на лекот што се долготрајни (траат со месеци или години), можат да доведат до работонеспособност и се потенцијално неповратни, коишто им влијаат на различни, понекогаш и на повеќе, телесни системи (мускулно-скелетен, нервен, психијатриски и сетила) кај пациенти кои примале кинолони и флуорокинолони без оглед на нивната возраст и претходно постоечките ризик фактори. Третманот со норфлорксацин треба да се прекине веднаш при првите знаци или симптоми на било која сериозна несакана реакција и пациентите треба да се советуваат да го контактираат својот лекар.

Периферна невропатија

Пријавени се случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатија што доведува до парестезија, хипоестезија, дистезија или слабост кај пациенти кои примаат кинолони и флуорокинолони. Доколку се развијат симптоми на невропатија, како што се болка, печење, трпнење, вкочанетост или слабост, пациентите коишто се третираат со норфлорксацин треба да се советуваат да го информираат својот лекар пред да го продолжат третманот, со цел да се спречи развојот на потенцијално неповратна состојба (погледнете во точка 4.8).

Употреба кај пациенти со мијастенија гравис

Норфлорксацин може да ги влоши симптомите на мијастенија гравис, што може да доведе до животозагрозувачка слабост на респираторните мускули. При секој знак на респираторен дистрес треба да се преземат соодветни контрамерки.

Фотосензитивност

Кај пациентите кои земаат норфлорксацин или други флуорокинолони може да дојде до појава на фотосензитивност (погледнете во точка 4.8). За време на терапијата, треба да се избегнува изложување на сонце и директна сончева светлина. Во случај на појава на симптоми на фотосензитивност, терапијата треба да се прекине.

Кристалурија

Во случај на продолжен третман, треба да се следи појавата на кристалурија. Иако во нормални услови не се очекува да дојде до појава на кристалурија, при режим на дозирање од 400 mg два пати дневно, како мерка на претпазливост, не треба да се надминува дневната препорачана доза. Треба да се обезбеди соодветна хидратација на пациентот.

Употреба при ренално нарушување

Кај пациенти со тешко бубрежно нарушување, односот помеѓу ризикот и користа од употребата на норфлорксацин треба внимателно да се процени за секој пациент поединечно (погледнете во точка 4.2). При ренална инсуфициенција, дозирањето треба соодветно да се прилагоди, затоа што норфлорксацин се излучува претежно преку бубрезите. Тендинитис и руптура на тетивите (особено, но не ограничувајќи се на ахиловата тетива), понекогаш билатерално, може да се појават во рок од 48 часа од почетокот на терапијата со кинолони и флуорокинолони и било пријавено дека може да се појават дури и до неколку месеци по прекинувањето на третманот. Ризикот од тендинитис и руптура на тетивата е зголемен кај



1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

постари пациенти, пациенти со бубрежно нарушување, пациенти со трансплантација на цврсти органи и пациенти кои се лекуваат истовремено со кортикостероиди. Затоа, истовремената употреба на кортикостероиди треба да се избегнува.

На првиот знак на тендинитис (на пример, болен оток, воспаление), третманот со норфлоксацин треба да се прекине и треба да се размисли за алтернативен третман. Зафатените екстремитети треба да бидат соодветно третирани (на пр. имобилизација). Ако се појават знаци на тендинопатија не треба да се користат кортикостероиди.

Аортна аневризма и дисекција и регургитација/инсуфициенција на срцевите залистоци

Во епидемиолошките студии бил забележан зголемен ризик од појава на аортна аневризма и дисекција, особено кај постарите пациенти, и од појава на регургитација на аортата и митралната валвула по внесување на флуорокинолони. Кај пациентите кои примаат флуорокинолони биле пријавени случаи на аортна аневризма и дисекција, понекогаш комплицирани со руптура (вклучувајќи и фатални случаи) и на регургитација/инсуфициенција на било кој од срцевите залистоци (погледнете во точка 4.8).

Поради тоа, флуорокинолоните треба да се користат само по внимателна проценка на користа и ризикот и по разгледување на други терапевтски опции кај пациенти со позитивна семејна историја на аневризма или вродено заболување на срцевите залистоци, или кај пациенти со дијагноза на претходно постоечка аневризма на аортата и/или дисекција или заболување на срцевите залистоци или во присуство на други ризик фактори или состојби кои ја predisponираат појавата

- и на аневризма и дисекција на аортата и на регургитација/инсуфициенција на срцевите залистоци (на пр. нарушувања на сврзното ткиво како Марфанов синдром или васкуларниот Елерс-Данлосов синдром, Тарнеров синдром, Такајасу артеритис, артеритис на циновски клетки, Бехчетова болест, хипертензија, ревматоиден артеритис) како и
- на аортна аневризма и дисекција (на пр. васкуларни нарушувања како Такајасу артеритис или артеритис на циновски клетки, или позната атеросклероза, или Сјогренов синдром), како и
- на регургитација/инсуфициенција на срцевите залистоци (на пр. инфективен ендокардитис).

Ризикот од појава на аортна аневризма и дисекција, како и нивна руптура, исто така може да се зголеми кај пациенти кои се третираат истовремено со системски кортикостероиди.

Во случај на ненадејна болка во стомакот, градите или грбот, пациентите треба да се советуваат веднаш да се консултираат со лекар од одделот за итни случаи.

Пациентите треба да се советуваат да побараат итна медицинска помош во случај на акутна диспнеа, нов почеток на срцеви палпитации или развој на едем на абдоменот или долните екстремитети.

Кардијални нарушувања

Потребна е претпазливост при употреба на флуорокинолони, вклучувајќи го и норфлоксацинот, кај пациенти со познати ризик фактори за продолжување на QT интервалот, како што се:

- вроден синдром на долг QT интервал,
- истовремена употреба на лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (на пр. класа IA и III антиаритмици, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици),
- некорегиран електролитен дисбаланс (на пр. хипокалемија, хипомагнезимија),
- кардијално заболување (на пр. срцева слабост, миокарден инфаркт, брадикардија).

Постарите пациенти и жените може да бидат почувствителни на лековите кои го продолжуваат QT-интервалот. Затоа, кај овие популации треба да се внимава при користењето на флуорокинолони, вклучувајќи го и норфлоксацин (погледнете во точките 4.2, 4.5, 4.8 и 4.9)

Нарушувања на видот



1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Доколку дојде до нарушување на видот или било какви несакани дејства на очите, веднаш треба да се побара совет од очен специјалист.

Дефицит на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа

Кај пациенти со латентен или тековен дефицит на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа, можни се хемолитични реакции со норфлуксацин.

Псевдомембранозен колитис

Појавата на тешка и перзистентна дијареја за време на или по терапијата може да биде доказ за многу ретко забележан псевдомембранозен колитис асоциран со антибиотикот. Во такви случаи, терапијата мора веднаш да се прекине и треба да се иницира соодветна терапија (на пример, ванкомицин, 4 x 250 mg даден перорално). Лековите кои ја инхибираат перисталтиката се контраиндицирани.

Холестатски хепатитис

Пациентите треба да се советуваат да го прекинат лекувањето и да се јават кај својот лекар доколку се развијат знаци и симптоми на хепатална болест, како што се анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или чувствителен stomak.

Посебни информации за некои од помошните супстанции на лекот

Азо бојата E110 може да предизвика алергиски реакции.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Теофилин, циклоспорин

При истовремена употреба на норфлуксацин со теофилин или циклоспорин се зголемува нивните нивоа во серумот, па затоа се препорачува мерење на нивните концентрацииво серумот.

Варфарин

Истовремената администрација на норфлуксацин со перорални антикоагуланси (варфарин) го зголемува нивното терапевско дејство. За време на третманот со норфлуксацин времето на згрутчување на крвта е продолжено; Затоа, потребно е следење на згрутчувањето на крвта во случај на операција.

Пробенецид

Пробенецид го намалува излучувањето на норфлуксацин во урината, но не влијае на неговата серумска концентрација.

Норфлуксацин го инхибира CYP 1A2, што може да доведе до интеракции со други лекови што се метаболизираат од страна на овој ензим.

Диданозин

Диданозин не треба да се администрира истовремено со или во рок од 2 часа по администрацијата на норфлуксацин, бидејќи ја попречува неговата апсорпција, што доведува до пониски серумски и уринарни нивоа на норфлуксацин.

Кофеин

Докажано е дека метаболизмот на кофеин е инхибиран од страна на кинолоните, а исто така и од норфлуксацин. Тоа може да доведе до одложена елиминација и продолжен плазматски полуживот на кофеин. За време на третманот со норфлуксацин, доколку е можно, треба да се избегнува ингестија на лекови коишто содржат кофеин (на пр. одредени аналгетици).



1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Млекото и јогуртот (течни млечни производи), антацидите и сукралфатот ја намалуваат апсорпцијата на норфлоксацин. Лекот Нолицин треба да се зема 1 час пред или 2 часа по оброк кој содржи млечни производи.

Ако норфлоксацинот се употребува заедно со лекови кои содржат железо, алуминиум, бизмут, магнезиум, калциум или цинк, се формираат големи комплекси (кинолон-метал) кои не се апсорбираат. Антацидите, сукралфатот и лековите кои ги содржат овие елементи треба да се земаат 2 часа по земањето на лекот Нолицин.

Фенбуфен

Врз основа на студиите кај животни, истовремената администрација на флуорокинолони и фенбуфен може да доведе до конвулзии. Затоа истовремената употреба на кинолони и фенбуфен треба да се избегнува.

Истовремената администрација на кинолони и кортикостероиди може да го зголеми ризикот за тендинитис или руптура на тетивите.

Беше забележано и зголемено дејство на антидијабетиците (сулфониуреа) при нивна истовремена употреба со норфлоксацин.

Истовремената употреба на норфлоксацин со нитрофурантоин резултира со намалено дејство на двата лека.

Лекови што го продолжуваат QT интервалот

Норфлоксацинот, како и другите флуорокинолони, треба претпазливо да се употребува кај пациенти кои земаат лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (на пр. класа IA и III антиаритмици, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (погледнете во точка 4.4).

4.6 Бременост и доење

Бременост

Не беше утврдена безбедноста на лекот при употреба за време на бременоста. Администрацијата за време на бременоста е оправдана само во итни случаи, кога очекуваната корист за мајката го надминува ризикот за бебето.

Доење

Не беше утврдена безбедноста на лекот при доење. Мајките не треба да дојат за време на терапијата.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Нолицинот има благо или умерено влијание врз способноста за возење или ракување со машини.

Иако многу ретко, кинолоните можат да предизвикаат конвулзии, па затоа не треба да се даваат кај пациенти со историја на конвулзии. Несаканите дејства од Нолицин, како што се главоболка и зашметеност, се јавуваат многу ретко, но тие можат да ја намалат реактивноста особено ако Нолицинот се зема заедно со алкохол. Лекарите и фармацевтите треба да ги предупредат своите пациенти да не возат, ракуваат со машини и изведуваат било какви други опасни активности се додека не утврдат како терапијата делува на нив.

4.8 Несакани дејства



1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со Нолицин класифицирани се во следните групи по редослед на честота:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$),
- многу ретки ($< 1/10,000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите на честота, несаканите дејства се претставени по редослед од поголема кон помала тежина.

Честота на несакани дејства наведена по поединечни системи на органи:

Инфекции и инфестации

- ретки: вагинална кандидијаза

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

- помалку чести: еозинофилија, леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија, продолжување на протромбинското време
- ретки: хемолитична анемија*
- *Вообичаено поврзано со дефицит на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа.

Нарушувања на имунолошкиот систем

- ретки: анафилаксија)
- непознати: хиперсензитивни реакции

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

- непознати: хипогликемична кома (погледнете во точка 4.4)

*Психијатриски нарушувања**

- ретки: промени во расположението, конфузија, страв, халуцинации, депресија, немир, иритабилност, еуфорија, дезориентација, психички нарушувања и психотични реакции

Нарушувања на нервниот систем

- помалку чести: главоболка, зашеметеност, поспаност
-
- многу ретки: парестезија, несоница, нарушувања на спиењето, полиневропатија вклучувајќи Гилен-Баре синдром, конвулзии

*Нарушувања на очите**

- ретки: визуелни нарушувања, зголемена лакримација

*Нарушувања на увото и ушниот лавиринт **

- ретки: тинитус

*Кардијални нарушувања***

- непознати: тахикардија, вентрикуларна аритмија и torsades de pointes (забележани преодоминантно кај пациенти со ризик фактори за продолжување на QT интервалот), продолжен QT интервал на ЕКГ (погледнете во точките 4.4 и 4.9)

*Васкуларни нарушувања***

- ретки: петехии и хеморагични папули со васкулитис



1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Гастроинтестинални нарушувања

- помалку чести: абдоминални болки и грчеви, жегавица, гадење, дијареја
- ретки: повраќање, анорексија,
- : псевдомембранозен колитис, панкреатитис

Хепатобилијарни нарушувања

- чести: холестатичен хепатитис, хепатитис
- непознати: жолтица

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- чести: исип
- ретки: кожни реакции, ексфолијативен дерматитис, токсична епидермална некролиза (Лајлов синдром), еритема мултиформе (Стивенс-Џонсонов синдром), фотосензитивност (погледнете во точка 4.4), пруритус, уртикарија, ангиоедем

Била забележана фотосензитивност кај пациенти коишто за време на тековната терапија со кинолонски антибиотици, биле изложени на сонце или посилна сончева светлина (фототоксични реакции, фотосензибилизација со везикулација, црвенило и отекување на кожата) (погледнете во точка 4.4).

Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво

- помалку чести: рабдомиолиза
- ретки: тендинитис, теносиновитис, болки во мускулите и/или зглобовите, воспаление на зглобовите
- многу ретки: руптура на тетивите (на пр. ахилова тетива), вообичаено во комбинација со други штетни фактори, егзацербација на симптомите на мијастенија гравис (погледнете во точка 4.4)

Ренални и уринарни нарушувања

- помалку чести: кристалурија
- ретки: интерстицијален нефритис

Оптички нарушувања и состојби на местото на администрација

- ретки: замор

Испитувања

- помалку чести: покачени трансминази, алкална фосфатаза и лактат дехидрогеназа (LDH), намален хематокрит

*Многу ретки случаи на пролонгирани (траат со месеци или години), онеспособувачки и потенцијално неповратни сериозни реакции на лекот кои влијаат на неколку, понекогаш и на повеќе, класи на системи на органи и сетила (вклучувајќи реакции, како што се тендинитис, руптура на тетивата, артралгија, болка во екстремитетите, нарушувања на одот, невропатии поврзани со парестезија, депресија, замор, нарушување на меморијата, нарушувања на спиењето и нарушување на слухот, видот, вкусот и мирисот) биле пријавени во врска со употребата на кинолони и флуорокинолони, во некои случаи без оглед на постоечките ризик фактори (погледнете во точка 4.4).

** Кај пациенти кои примаат флуорокинолони биле пријавени случаи на аортна аневризма и дисекција, понекогаш комплицирани со руптура (вклучувајќи и фатални случаи) и на регургитација/инсуфициенција на било кој од срцевите залистоци (погледнете во точка 4.8).

Во случај на појава на тешки несакани дејства терапијата треба да се прекине.

Пријавување на несакани дејства



1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Предозирањето претежно може да предизвика гадење, повраќање, дијареа, а во потешки случаи и зашеметеност, замор, конфузија и конвулзии.

По земањето на голем број на таблети, се препорачува гастрична лаважа, внимателно следење на пациентот и симптоматски третман. Добрата хидратација е од особена важност за одржување на соодветна диуреза. Потребно е ЕКГ следење поради можноста за продолжување на QT интервалот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антибактериски лекови за системска употреба, флуорокинолони, АТС код: J01MA06.

Норфлорксацин е уринарен антисептик, но не се употребува за третман на системски инфекции. Дејствува на грам-негативни аеробни микроорганизми и на некои грам-позитивни микроорганизми.

Неговата антимикуробна ефикасност се намалува ако се намали рН и при висока концентрација на магнезиумови јони.

Табела на MIC₉₀ за микроорганизми кои предизвикуваат инфекции кои најчесто се третираат со норфлорксацин:

Бактерии	MIC ₉₀ (µg/ml)
Повеќето 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 cholera</i>	<1
<i>Campylobacter jejuni</i>	<1
<i>Haemophilus influenza</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 *Pseudomonas* species и *Acinetobacter* spp. се помалку осетливи на норфлорксацин. Стафилококите и стрептококите се исто така помалку осетливи (осетливоста значајно варира) на норфлорксацин (MIC₉₀ е помеѓу 1 и 32 µg/ml). Норфлорксацинот е практично неефикасен против повеќето клинички значајни анаеробни бактерии. Дејствува само на некои соеви на

1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Bacteroides fragilis, *Clostridium perfringens*, *Veillonella* spp. Микобактериите, микоплазмите, кламидијата и уреоплазмата се слабо осетливи на норфлоксацин.

Механизам на дејство

Дејството на норфлоксацин се базира на превенција на синтезата на ДНК во бактериската клетка. Главното дејство е инхибиција на ензимот ДНК гираза (топоизомераза II). Досегашните испитувања покажаа дека гиразата го прекинува ДНК ланецот и потоа се формира комплекс помеѓу прекинатиот ДНК ланец, кинолонот и гиразата. Така формираните комплекс го спречува виткањето на ДНК ланецот и ги менува неговите просторни карактеристики. Таквата ДНК не може повеќе правилно да функционира. Во следниот стадиум, ДНК се деградира во помали фрагменти. Антимикробното дејство на кинолоните е повеќе поврзано со формирањето на комплексот отколку со едноставна инхибиција на гиразата.

Резистенција предизвикана од спонтан мутација е ретка. Ентеробактериите ретко развиваат резистенција.

Резистенција се развива почесто кај *Pseudomonas aeruginosa* кај соеви на стафилококи резистентни на метицилин. Резистенцијата не е плазмид посредувана. Таа е резултат на хромозомски мутации на бактериската ДНК гираза. Помеѓу норфлоксацинот и други флуорокинолони може да се појави вкрстена резистентност. Соевите кои е резистентни на налидиксична и пипемидинска киселина се осетливи на норфлоксацин.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Норфлоксацинот брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Кај здрави волонтери, максимални концентрации во плазмата се постигнуваат за 1 до 2 часа по перорална администрација. Апсорпцијата од гастроинтестиналниот тракт е нецелосна и изнесува од 30 до 40% од пероралната доза. Рамнотежни концентрации ("steady-state") се јавуваат за 2 дена.

Дистрибуција

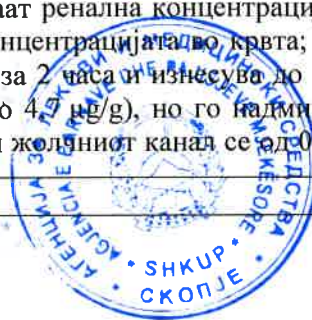
Приближно 15% од норфлоксацинот се врзува за плазма протеините. Нискиот степен на врзување со протеините овозможува негова добра и брза пенетрација во ткивата и телесните течности.

Концентрации на норфлоксацин во различни ткива:

Ткиво или течност	Концентрација
Ренален паренхим	7,3 µg/g
Простата	2,5 µg/g
Сид на мочниот меур	3,0 µg/g
Семена течност	2,7 µg/ml
Тестиси	1,6 µg/g
Цервикс	3,0 µg/g
Јајници	1,9 µg/g
Вагина	4,3 µg/g
Жолчка	6,9 µg/ml

Перорално администрираниот норфлоксацин (50 mg/kg) ја минува плаценталната бариера и неговата концентрација во ткивото на фетусот е приближно 10% од концентрацијата во серумот кај мајката.

Дозите од 400 mg два пати дневно предизвикуваат ренална концентрација од 3,9 до 16,2 µg/g, што значајно (100 до 300 пати) ја надминува концентрацијата во крвта; максимална уринарна концентрација по доза од 400 mg се постигнува за 2 часа и изнесува до приближно 478 µg/ml; концентрацијата во простатата е пониска (0,7 до 4,7 µg/g), но ја надминува нивото во крвта. Концентрациите на норфлоксацин во жолчката и жолчниот канал се од 0,15 до 45 µg/g и од 0,4



1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

до 4 µg/g, соодветно и се 3 до 7 пати над концентрациите во крвта. Висока концентрација се наоѓа и во црниот дроб.

Концентрациите во вагината и утерусот по администрација на еднократна доза од 400 mg се од 2 до 3 пати поголеми од концентрацијата во крвта. Концентрациите во спутумот, крајниците, јајниците и сидот на жолчното кесе се слични или малку пониски од концентрацијата во крвта. Максималната концентрација на норфлорксацин во урината е приближно 100 пати поголема од MIC₉₀ за повеќето патогени кои предизвикуваат инфекции на уринарниот тракт. Слично на тоа, концентрацијата во фецесот значајно ја надминува MIC₉₀ вредноста за бројни цревни патогени микроорганизми.

Биотрансформација Во телото на лабораториските животни и луѓето, норфлорксацинот се метаболизира само до ограничен степен. Кај луѓето, 80% од норфлорксацин се елиминира непроменет. Норфлорксацинот се метаболизира во црниот дроб, односно на крајниот азот на пиперазинскиот прстен. Главниот метаболит е оксидериват. Другите метаболити, како што се amino-, ацетил-, формил- и 2-аминоетиламино деривати на кинолонскиот прстен се јавуваат кај луѓето во помал степен.

Елиминација

Норфлорксацин се елиминира од телото преку урината, жолчката и фецесот. Биолошкиот полуживот е од 3 до 4 часа.

24 часа по перорална доза од 100 до 800 mg, 33 до 39% од дозата се излачува во урината. При повисока доза (1600 mg), 47,8% се излачува во урината, од што 5 до 8% е метаболизиран лек.

Норфлорксацинот се елиминира преку гломеруларна филтрација и тубуларна секреција.

До помал степен, норфлорксацинот се излачува и во жолчката (2 до 3%).

Преку 30% од пероралната доза се излачува во фецесот.

При ренална инсуфициенција, промените во фармакокинетиката на норфлорксацинот зависат од степенот на нарушување. Покрај фармакокинетските промени, како што се продолжено време за постигнување на максимална концентрација, продолжен биолошки полуживот и продолжена елиминација, концентрацијата на норфлорксацин во уринарниот тракт е висока со што се овозможува ефикасен третман на инфекции.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Студиите за акутна токсичност покажаа ниска токсичност на норфлорксацинот кај лабораториски животни.

Пероралната LD₅₀ вредност за глвците, стаорците и кучињата беше повеќе од 2 g/kg телесна тежина. Интраперитонеалната LD₅₀ вредност за глвците беше 0,789 g/kg телесна тежина и 1,175 g/kg телесна тежина за мажјаците и женките, соодветно, а за стаорците беше 0,769 g/kg телесна тежина и 1,295 g/kg телесна тежина за мажјаците и женките, соодветно. Интравенската LD₅₀ вредност за глвците беше 0,220 g/kg телесна тежина и 0,237 g/kg телесна тежина за мажјаците и женките соодветно и за стаорците беше 0,270 g/kg телесна тежина и 0,245 g/kg телесна тежина за мажјаците и женките соодветно. Интрамускулната LD₅₀ вредност за глвците беше 0,470 g/kg телесна тежина и 0,480 g/kg телесна тежина за мажјаците и женките, соодветно и за стаорците беше повеќе од 0,5 g/kg телесна тежина, додека субкутаната LD₅₀ беше повеќе од 1,5 g/kg телесна тежина за мажјаците и за женките. По перорална и субкутана администрација на норфлорксацин кај глвци и стаорци, не беа забележани знаци на токсичност или смрт. И кај глвците и кај стаорците, по интраперитонеална администрација беа забележани пилоерекција, абнормален од и отежнато движење, а по интравенска администрација беа забележани тонички мускулни спазми и седација. Разликите помеѓу половите беа очигледни по интраперитонеална администрација: машките глвци и стаорци беа поосетливи отколку женките.

Студиите за токсичност при повторено дозирање кај стаорци, кучиња и мајмуни покажаа мала токсичност на норфлорксацин. По повторена администрација на високи дози беше забележано оштетување на бубрезите. Кај стаорците и кучињата, кристалурија настана при високи дози ако



1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

pH на урината беше 6 или повеќе. Кај младите животни, долготрајната администрација резултираше со оштетување на рскавицата на зглобовите.

Репродуктивните студии не покажаа влијание на норфлоксацинот врз плодноста и репродукцијата. Норфлоксацинот нема тератогено дејство, само имаше ембриотоксично дејство кај мајките кои покажаа знаци на токсичност при високи дози на норфлоксацин. Не беше забележано дејство врз перинаталниот и постнаталниот развој кај младенчето.

Норфлоксацинот не покажа мутагено дејство. Во долготрајните студии кај лабораториските животни, не беше забележано канцерогено дејство на норфлоксацин.

Дејства во неклиничките студии беа забележани само при изложувања за кои се смета дека доволно го надминуваат максималното изложување кај луѓето што укажува на мала значајност за клиничката употреба.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:

повидон
натриум скроб гликолат (тип А)
микрокристална целулоза
колоидна безводна силика
магнезиум стеарат
пречистена вода

Обвивка на таблетата:

хипромелоза
талк
титаниум диоксид (E171)
портокалова боја FCF (E110)
пропилен гликол (E1520)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Блистер (А1 фолија, PVC/PVDC фолија): 20 филм-обложени таблети (2 блистери со по 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.



1.3.1	Norfloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-1958/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10.11.1995/

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

