

1. Търговско име на лекарствения продукт:

NorfloHEXAL®
/НорфлоХЕКСАЛ®/

2. Количествен и качествен състав:

1 филмирана таблетка съдържа 400 mg norfloxacin.
За помощните вещества виж т. 6.1

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № И-13750/01.01.06	
698/06.06.06	<i>M. M. M.</i>

3. Лекарствена форма:

Филмирани таблетки

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

NorfloHEXAL® е бактерициден антибиотик/химиотерапевтик с широк спектър на действие за лечение на следните инфекции, ако са причинени от норфлоксацин-чувствителни Грам (+) или Грам (-) аеробни бактерии и се повлияват от перорална терапия:

- усложнени и неусложнени остри или хронични инфекции на горен и долен пикочен тракт (като цистит, пиелит, цистопиелит, пиелонефрит)
- инфекции на пикочния тракт, свързани с хирургични или урологични манипулации или нефролитиаза

При пациенти с потиснат имунитет и тежка неутропения, NorfloHEXAL® може да бъде прилаган за профилактика на инфекции, причинени от Грам (-) бактерии. Norfloxacin потиска ендогенната чревна флора, която може да причини сепсис при пациенти с неутропения.

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Дозировката зависи от чувствителността на патогените и тежестта на заболяването. Трябва да се проведе тест за чувствителност на патогенния щам към norfloxacin. Терапията с norfloxacin може да бъде започната преди да бъдат известни резултатите от теста за чувствителност. Преди планирана терапия, е необходимо да се вземе материал за патогенна диагностика, за да се модифицира терапията при липса на отговор.

Дозировка:

Диагноза	Дозировка	Продължителност
Неусложнен остър цистит	400 mg 2 пъти дневно	3 дни
Инфекции на пикочния тракт	400 mg 2 пъти дневно	7 – 20 дни*
Хронични рецидивирани инфекции на пикочния тракт	400 mg 2 пъти дневно	до 12 седмици**
Профилактика на Грам (-) инфекции при пациенти с потиснат имунитет и тежка неутропения	400 mg 2–3 пъти дневно	= продължителност на неутропения



* Някои симптоми при инфекции на пикочния тракт като парене по време на уриниране, повишена температура и болка се подобряват след 1–2 ден. Независимо от това, е необходимо да се спазва препоръчителната продължителност на лечението.

** При задоволителен терапевтичен резултат през първите 4 седмици дозата може да бъде понижена до 1 филмирана таблетка NorfloHEXAL® дневно.

*** Няма налични данни за приложение повече от 8 седмици.

Пациенти с нарушена бъбречна функция:

Norfloхасiн е подходящ за лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция. При пациенти с креатининов клирънс $\leq 30 \text{ ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2$ препоръчителната доза е 1 филмирана таблетка NorfloHEXAL® веднъж дневно.

Пациенти в напреднала възраст:

Фармакокинетичните проучвания не са показали променена фармакокинетика на NorfloHEXAL® при пациенти в напреднала възраст. Наблюдавано е минимално удължаване на плазмения полуживот. Ако няма нарушение на бъбречната функция, не се налага коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Начин и продължителност на приложение:

NorfloHEXAL® може да бъде приеман с достатъчно количество течност на празен стомах или по време на хранене. Филмираните таблетки се приемат сутрин и вечер. При еднократен дневен прием дозата трябва да се приема по едно и също време на деня.

4.3. Противопоказания:

Свръхчувствителност към norfloхасiн, други хинолонови производни или към някое от помощните вещества.

Norfloхасiн е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за тендинит или руптура на сухожилие при терапия с хинолони.

Пациенти с епилепсия и други нарушения на централната нервна система

При епилептици и пациенти със съществуващи нарушения на ЦНС (понижен конвулсивен праг, припадъци, церебрална хипоперфузия, нарушена церебрална структура или мозъчен инсулт), norfloхасiн трябва да бъде прилаган само при внимателна оценка на съотношението полза/риск, тъй като при тази група пациенти не могат да бъдат изключени нежелани лекарствени реакции върху ЦНС.

Нарушена бъбречна функция

При тежко нарушение на бъбречната функция NorfloHEXAL® трябва да се прилага много внимателно (виж 4.2 “Дозировка и начин на приложение”). Концентрацията на norfloхасiн в урината може да бъде понижена при тежко нарушение на бъбречна функция, тъй като norfloхасiн се екскретира основно чрез бъбреците.

Бременност и кърмене, деца и подрастващи

Norfloхасiн не трябва да бъде прилаган при деца и подрастващи или по време на бременност и кърмене, тъй като няма достатъчно данни за ефикасност и



безопасността при тази група пациенти. Въз основа на резултатите от опити с животни не могат напълно да бъдат изключени нарушения в ставните хрущяли (виж 4.6 Бременност и кърмене).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

Приложението на norfloxacin или други лекарствени продукти, принадлежащи към групата на хинолоните, може да доведе до повишена фоточувствителност. По време на лечението трябва да се избягва продължително излагане на слънце и солариум. Лечението трябва да бъде прекратено при поява на фоточувствителност.

Тендинит или руптура на сухожилие

В редки случаи след приложение на norfloxacin, както и при други хинолонови производни, са наблюдавани случаи на тендинит и/или руптура на сухожилие (особено Ахилесовото сухожилие). Основно са засегнати пациенти в напреднала възраст и пациенти на кортикостероидно лечение. При първите симптоми на болка или възпаление пациентът трябва да обездвижи засегнатите стави и да се консултира с лекар. Ако не могат да бъдат изключени тендинит или руптура на сухожилие, лечението с norfloxacin трябва да бъде прекратено.

Myasthenia gravis

Norfloxacin може да маскира *myasthenia gravis* (до сега няма известни данни), което може да причини животозастрашаваща недостатъчност на респираторната мускулатура. При поява на диспнея по време на лечението трябва незабавно да бъдат предприети предпазни мерки.

G6PD (глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназна) недостатъчност

Както при други хинолони, могат да възникнат хемолитични реакции при пациенти с латентна или манифестирана G6PD недостатъчност.

Съвет към диабетиците:

1 филмирана таблетка съдържа по-малко от 0.01 въглехидратни единици.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Norfloxacin потиска ензим CYP 1A2, което може да доведе до взаимодействия с други лекарствени продукти, които се метаболизират чрез този ензим.

Nitrofurantoin

Съществува *in vitro* антагонизъм между norfloxacin и nitrofurantoin. Едновременното приложение на norfloxacin и nitrofurantoin трябва да се избягва.

Probenecid

Probenecid понижава екскрецията на norfloxacin в урината, но не повлиява максималната серумна концентрация.

Theophylline

Докладвани са повишени нива на theophylline в плазмата при едновременно приложение на norfloxacin. В отделни случаи са докладвани и нежелани лекарствени реакции, причинени от norfloxacin, при едновременното приложение



приложение с theophylline. Поради това концентрацията на theophylline в плазмата трябва да бъде мониторирана и дозата да се коригира, ако е необходимо.

Caffeine

Приложението на хинолони, включително norfloxacin, води до понижено разграждане на caffeine. Това може да доведе до понижена екскреция на caffeine и удължаване на плазмения полуживот. Това трябва да бъде съобразено при консумация на кафе и при приложение на лекарствени продукти, съдържащи caffeine (някои аналгетици).

Ciclosporin

Докладвани са повишени нива на ciclosporin в серума по време на едновременно приложение с norfloxacin. Серумната концентрация на ciclosporin трябва да бъде мониторирана и дозата да се коригира, ако е необходимо.

Warfarin

Хинолоните, включително norfloxacin, могат да засилят ефекта на пероралния антикоагулант warfarin или неговите производни (phenprocoumon, асепосуоларол). Ако тези лекарствени продукти се прилагат едновременно, протромбиновото време или други параметри на хемостазата трябва да бъдат внимателно мониторирани.

Хормонални контрацептиви

При лечение с антибиотици в редки случаи е възможна несигурност на контрацептивния ефект на пероралните контрацептиви. Препоръчва се допълнително приложение на нехормонални контрацептивни методи.

Fenbufen

Според проучвания при животни едновременното приложение на хинолони с fenbufen може да доведе до припадъци. Поради това, трябва да се избягва едновременното им приложение.

Други продукти (продукти, съдържащи желязо, антиациди или продукти, съдържащи магнезий, алуминий, калций или цинк)

Калциеви продукти, мултивитаминови продукти, съдържащи калций, продукти, съдържащи желязо или цинк, антиациди или sucralfate, не трябва да бъдат прилагани едновременно с NorfloHEXAL®, тъй като абсорбцията на norfloxacin може да бъде понижена, в резултат на което се понижава концентрация му в серума и урината. Това се отнася и за пероралните хранителни разтвори и големи количества млечни продукти (мляко или млечни продукти като кисело мляко).

NorfloHEXAL® не трябва да бъде прилаган до 2 часа преди или най-малко 4 часа след прием на такива продукти.

4.6. Бременност и кърмене:

Бременност:

Norfloxacin не трябва да бъде прилаган при бременни, тъй като липсват достатъчно налични данни за безопасността при приложение на norfloxacin при тази група пациенти.



Опитите с животни не показват тератогенен ефект. Подобно на други хинолонови антибиотици, norfloxacin причинява ставни нарушения при опити с животни в младите организми. Norfloxacin преминава в плацентата и амниотичната течност.

Кърмене:

NorfloHEXAL® не трябва да се прилага по време на кърмене, тъй като няма данни дали norfloxacin, подобно на други хинолони, преминава в майчиното мляко.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

NorfloHEXAL® може да доведе до нарушение на способността за шофиране и работа с машини. Това се отнася особено за началото на лечението, при повишаване на дозата, смяна на продукта и в комбинация с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Кожа

Нечести: екзантем

Редки: тежки кожни реакции като ексфолиативен дерматит, синдром на Stivens-Johnson, синдром на Lyell, мултиформен ексудативен еритем, фоточувствителност, пруритус

Храносмилателен тракт

Нечести: абдоминална болка и спазми, гадене

Редки: лека гастралгия, киселини в стомаха, повръщане, диария, анорексия, псевдомембранозен колит, панкреатит, хепатит

Нервна система

Нечести: главоболие, вертиго и сънливост

Редки: изтощение, промени в настроението, парестезия, безсъние, нарушения на съня, депресия, безпокойство, нервност, раздразнителност, еуфория, дезориентация, халюцинации, смущение, полиневропатия, включително синдром на Guillian-Barré, припадъци

Сърдечно-съдова система

Редки: палпитации

Има съобщения за удължаване на QT интервала в електрокардиограмата.

Реакции на свръхчувствителност

Редки: реакции на свръхчувствителност като анафилаксия, ангиоедем, уртикария, интерстициален нефрит, петехии, васкулит с образуване на хеморагични були и папули с формиране на крусти

Сетивни органи

Редки: дисопия, повишена лакримация, шум в ушите

Говорен апарат, мускулно-скелетна система

Редки: артрит, миалгия, артралгия, тендинит, тендовагинит



При лечение с хинолони, като norfloxacin, са наблюдавани случаи на възпаление на Ахилесовото сухожилие. Това може да доведе до руптура на Ахилесовото сухожилие (виж 4.4.).

Възможно е да се наблюдава манифестиране или влошаване на миастения гравис (виж 4.4.).

Кръв

Редки: хемолитична анемия (виж 4.4.)

Пикочо-полов тракт

Редки: вагинална кандидоза

Лабораторни параметри

Нечести: еозинофилия, левкопения, неутропения, повишаване на SGOT, SGPT и алкална фосфатаза

Редки: тромбоцитопения, повишаване на билирубин, урея и креатинин в серума.

Предпазни мерки, в случаи на нежелани реакции:

Следните нежелани лекарствени реакции (виж 4.8) могат да бъдат животозастрашаващи:

Псевдомембранозен колит:

В зависимост от показанията е необходимо да се обмисли прекъсване на терапията с NorfloHEXAL® и незабавно да се започне подходящо лечение (напр. приложение на специфични антибиотици/химиотерапевтици с клинично доказана ефикасност).

Лекарствени продукти, потискащи перисталтиката, не трябва да бъдат прилагани.

Тежки и остри реакции на свръхчувствителност (анафилаксия)

Лечението с NorfloHEXAL® трябва да бъде прекратено незабавно и да бъдат предприети спешни мерки (напр. приложение на антихистамини, кортикостероиди, симпатико-миметици и ако е необходимо – вентилация).

Епилептични пристъпи

Показани са обичайните спешни мерки (напр. осигуряване на свободни дихателни пътища, приложение на антиконвулсанти като диазепам или барбитурати).

4.9. Предозиране:

Няма налични данни за предозиране с norfloxacin.

Ако скоро е приета голяма доза от продукта, трябва да се приложат калций-съдържащи разтвори, за да се образува калциев комплекс с norfloxacin, който се резорбира в много малка степен от гастроинтестиналния тракт. Пациентът трябва да бъде мониториран внимателно и при необходимост да бъде подложен на симптоматично и поддържащо лечение. Трябва да бъде осигурен достатъчен прием на течности.



5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

Гиразен инхибитор, флуорохинолон, антибиотик/ химиотерапевтик.

АТС: J 01MA 06

Norfloxacin има бактерициден ефект и потиска синтезата на бактериалната ДНК. Ензимът ДНК-гираза играе решаваща роля в този процес.

На молекулярно равнище три специфични процеса се повлияват от norfloxacin, изследвани в *Escherichia coli*:

1. Инхибиране на АТФ-зависимото образуване на четвъртична структура на ДНК (свръхспирализация), което се катализира от ДНК-гираса
2. Инхибиране релаксацията на свръхспирализираната ДНК
3. Ускорено фракциониране на двойно верижната ДНК

Спектър на действие на norfloxacin:

Neisseria gonorrhoeae (включително пеницилаза–произвеждащи щамове) е в спектъра на действие на norfloxacin с възможни различия в чувствителността, в зависимост от географската ширина.

Norfloxacin обикновено е ефективен при инфекции в пикочния тракт, причинени от *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiellae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Serratia marcescens*. Norfloxacin може да повлияе ентерит, причинен от някои щамове на *E. coli*, салмонелен ентерит и *Campylobacter spp.*

Norfloxacin е умерено активен срещу отделни щамове на *Ureaplasma urealyticum*. При случаи на *Enterococcus faecalis* и особено на *Enterococcus faecium* може да се очаква повишена до висока резистентност.

Norfloxacin е неефективен срещу облигатни анаеробни патогенни бактерии като *Actinomyces spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, (с изключение на отделни щамове на *C. Perfringens*) и *Peptostreptococcus spp.*

Norfloxacin е неефективен срещу *Stenotrophomonas maltophilia* както и към *Chlamydia trachomatis*.

Съществува частична кръстосана резистентност към други флуорохинолони.

Най-общо не съществува кръстосана резистентност към структурно различни субстанции като пеницилини, цефалоспорини, тетрациклини, макролиди, аминогликозиди и сулфонамиди, 2,4-диаминопиримидини или комбинация от тези субстанции (котримоксазол).

Метицилин резистентните стафилококи в повечето случаи са резистентни срещу флуорохинолони.

Чувствителност

За разграничаване на чувствителни патогени (S), средно чувствителни (I) и резистентни патогени (R) са предложени следните MIC стойности като граница на толерантност (според DIN 58940):

Чувствителни (S)	≤ 1 mg/l
Средно чувствителни (I)	= 2 mg/l
Резистентни (R)	≥ 4 mg/l

Придобитата резистентност към хинолони се дължи на хромозомни мутации и вероятно по-рядко на плазмиди. Описани са изменения в ДНК-гиразата (A



subunit), изменения в пропускливостта на външната мембрана или процеса на активно отделяне и други, като механизми на резистентност към norfloxacin при различни бактериални видове.

Тъй като по-голямата част от придобитата резистентност при някои патогени се дължи на географската ширина и продължителността на лечението, резистентността винаги трябва да се проверява, особено при лечение на тежки инфекции. Данните, изложени в тази кратка характеристика, показват степента на вероятност, с която някои патогени са чувствителни към norfloxacin.

Корелация между чувствителност *in vivo* и *in vitro*

Оценката на всички налични клинични проучвания за norfloxacin потвърждава добро съответствие между тестовете за чувствителност, извършени *in vitro* и антибактериална или клинична ефективност.

Тест за чувствителност:

Интерпретация	NCCLS* MIC (mg/l)	DIN MIC (mg/l)
Чувствителни	≤ 4	≤ 1
Средно чувствителни	8	2
Резистентни	≥ 16	≥ 4

* Тези данни за чувствителността се отнасят за патогени от проби от урина и фецес.

Neisseria gonorrhoeae трябва да се разглежда като устойчива при MIC стойност ≥ 1.0 mg/l.

5.2. Фармакокинетични свойства:

Абсорбция

След перорално приложение norfloxacin се абсорбира бързо. При здрави доброволци най-малко 30–40% от перорално приложената доза е абсорбирана.

Разпределение

1 - 1½ h след перорално приложение на 400 mg norfloxacin са измерени серумни нива между 0.84 и 1.64 mg/l. Времето за достигане на максимална плазмена концентрация (t_{max}) е между 0.75 и 2.0 h.

Независимо от дозата, плазмения полуживот е средно 3 - 4 h при здрави доброволци.

В различните телесни течности и тъкани е измерена средна концентрация 1.6 – 7.3 µg/g 1 - 4 h след приложение на 2 дози от 400 mg norfloxacin.

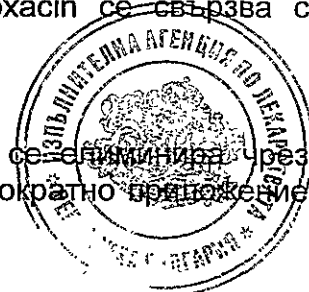
Обемът на разпределение ($Vd\beta$) е приблизително 223 ± 97 l.

Свързване с плазмените протеини

При концентрация от 2.5 mg/l в човешкия серум norfloxacin се свързва с плазмените протеини в приблизително 13,8%.

Елиминиране

Абсорбираният от гастроинтестиналния тракт norfloxacin се елиминира чрез метаболизиране, бъбречна и жлъчна екскреция. След еднократно приложение



на 400 mg norfloxacin са открити средни стойности от 278 µg, 773 µg и 82 µg norfloxacin за грам фецес след 12, 24 и съответно 48 час.

Бъбречната екскреция се реализира чрез гломеруларна филтрация и чрез тубулна секреция, от което следва високия бъбречен клирънс - приблизително 236 ± 56 ml/min и инхибирането на екскрецията от пробенецид. Тоталния телесен клирънс е 506 ± 211 ml/min.

При здрави възрастни пациенти измерената концентрация на norfloxacin в проба от урина след еднократно перорално приложение на 400 mg след 1-2, 3-4, 6-8, 8-12 и 12-24 часа е средно 417, 211, 100, 47 или 22 mg/l. При пациенти с нормална бъбречна функция приблизително 25-40% от дозата се открива в урината след еднократно или многократно перорално приложение на 400 mg.

При здрави доброволци в напреднала възраст (65-75 години и нормална за възрастта бъбречна функция) екскрецията на norfloxacin е понижена в зависимост от физиологично понижена бъбречна функция при тази възрастова група. Абсорбцията на продукта не е нарушена. Плазменият полуживот при пациенти в напреднала възраст е 2.7-3.5 h при дневна доза от 400 mg и 5.3-5.4 h при доза от 400 mg 2 пъти дневно.

Norfloxacin се открива в урината в непроменена форма и под формата на 6 активни метаболита, на които антибактериалната ефикасност е по ниска от тази на активната субстанция. Повече от 70% от екскретираната субстанция се открива в неметаболизирана форма.

Антибактериалната ефикасност на norfloxacin не се повлиява от промяната на pH на урината.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

След еднократно приложение на 400 mg, при пациенти с креатининов клирънс над 30 ml/min \times 1.73 m², norfloxacin е наличен в количество, подобно на това при здрави доброволци. При креатининов клирънс под 30 ml/min \times 1.73 m² бъбречната екскреция на norfloxacin е понижена значително. Плазменият полуживот на norfloxacin средно е 4.4, 6.6 или 7.6 h при пациенти с креатининов клирънс 30-80, 10-29 или под 10 ml/min. Максималните серумни концентрации на norfloxacin не се повлияват при съществуваща бъбречна недостатъчност.

5.3. Предклинични данни за безопасност:

Както при други хинолони, при млади животни се проявяват артропатии под влияние на norfloxacin.

Norfloxacin е бил изследван при дози до токсичните за майката при мишки, плъхове и зайци. При *supralgus* маймуни и зайци броят на жизнеспособните фетуси е понижен при 200 mg/kg и съответно 100 mg/kg. Не са наблюдавани малформации, свързани с дозата или активната съставка.

Проучванията за фертилност, перинатална и постнатална токсичност не са показали нежелани лекарствени реакции.

Няма налични данни за приложението при хора по време на бременност и кърмене.

Norfloxacin се открива в амниотичната течност и пъпната връв. Хинолоновите антибиотици се екскретират в майчиното мляко.



Потенциални катарактогенни ефекти

Няма проведени проучвания за катарактогенен потенциал на norfloxacin. Не са докладвани такива нежелани лекарствени реакции.

Канцерогенност

Проучванията за канцерогенност при плъхове и мишки не показват наличие на канцерогенен потенциал на norfloxacin.

Генотоксичност

Norfloxacin може да притежава генотоксичен ефект, поради инхибиране на топоизомеразата в клетки на гръдната жлеза. Прагът на този ефект не се надвишава при терапевтично приложение.

Няма налични данни за фотомутагенност/ фотоканцерогенност на norfloxacin. Налични данни за други флуорохинолони показват слаби фотомутагенни или фототуморогенни ефекти на norfloxacin *in vitro* или при опити с животни.

6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества:

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Silicon dioxide
Magnesium stearate
Hyromellose
Macrogol 4000
Propylene glycol
Talc
Оцветител - Titanium dioxide

6.2. Физико-химични несъвместимости:

Не са известни.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност е 3 години от датата на производство.
Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение:

Няма специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковка:

Оригинална опаковка, съдържаща 6, 10, 20 и 50 филмирани таблетки.

6.6. Специални условия за употреба:

Няма специални условия за употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen, Germany



Tel.: +49-08024-908-0
Fax: +49-08024-908-1290
E-mail: medwiss@hexal.de

8. Регистрационен номер в регистъра:

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:

10. Дата на актуализация на текста:
Юли 2001

