# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 20060328, 07.07.06
Одобрено: 43 / 02.11.09
6231 / 19. 11 2009

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NorfloHEXAL 400 mg film-coated tablets
НорфлоХЕКСАЛ 400 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Норфлоксацин 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:

- усложнени и неусложнени остри или хронични инфекции на горен и долен пикочен тракт (включително неусложнен пиелонефрит, с изключение на остър и хроничен **усложнен** пиелонефрит)
- инфекции на пикочния тракт, свързани с хирургични или урологични манипулации или нефролитиаза

Трябва да се имат предвид националните ръководства напр.националните препоръки относно правилната употреба и предписване на антибактериални продукти.

Чувствителността на причинителя към лечението трябва да се тества (ако е възможно), въпреки че терапията може да се започне преди да са налични резултатите.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката зависи от чувствителността на патогените и тежестта на заболяването.

| Диагноза | Дозировка | Продължителност [1] |
|---|---|---|
| Обичайна дозировка при неусложнен остър цистит | 400 mg 2 пъти дневно | 3 дни |
| Обичайна дозировка при инфекции на пикочния тракт | 400 mg 2 пъти дневно | 7 – 20 дни[2] |
| Усложнени инфекции на пикочния тракт | 400 mg 2 пъти дневно | 2-3 седмици[2] |

[1] Продължителната терапия трябва да се ръководи от оценка на отговора на пациента, като се имат предвид националните терапевтични ръководства и оценка на риска от развитие на резистентност.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

[2] Някои симптоми при инфекции на пикочния тракт като парене по време на уриниране, повишена температура и болка се подобряват още в рамките на 1–2 дни. Независимо от това е необходимо да се спазва препоръчителната продължителност на лечението.

Таблетките не трябва да се разделят.

*Пациенти с нарушена бъбречна функция:*
При пациенти с креатининов клирънс ≤ 30 ml/min x 1.73 $m^2$ препоръчителната доза е 1 филмирана таблетка норфлоксацин веднъж дневно.
При тази дозировка тъканните и течностните концентрации надвишават MIC на повечето норфлоксацин-чувствителни патогени, отговорни за инфекциите на пикочния тракт.

*Пациенти в напреднала възраст:*
Бъбречната функция се понижава с възрастта и това трябва да се има предвид при определяне на дозировката при пациенти в напреднала възраст.

Начин на приложение:
Филмираните таблетки трябва да бъдат приемани с достатъчно количество течност (напр.чаша вода) поне 1 час преди или 2 часа след хранене или прием на мляко (вж.също точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

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 някоя от съставките на НорфлоХЕКСАЛ или към други хинолонови производни.

Тендинит и/или руптура на сухожилие
Норфлоксацин е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за тендинит и/или руптура на сухожилие при терапия с флуорохинолони (виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Бременност и кърмене, деца и подрастващи
Норфлоксацин не трябва да бъде прилаган при деца и подрастващи или по време на бременност и кърмене, тъй като няма достатъчно данни за ефикасността и безопасността при тази група пациенти.
Въз основа на резултатите от опити с животни не могат напълно да бъдат изключени нарушения в ставните хрущяли. Опитите с животни не представят доказателства за тератогенност (виж 4.6 Бременност и кърмене).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Фоточувствителност
Приложението на норфлоксацин или други лекарствени продукти, принадлежащи към групата на хинолоните, може да доведе до поява на 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 норфлоксацин, както и на други хинолонови производни, са наблюдавани случаи на тендинит и/или руптура на сухожилие (особено Ахилесово сухожилие). Основно са засегнати пациенти в напреднала възраст и пациенти на кортикостероидно лечение. При първите симптоми на болка или възпаление лечението с норфлоксацин трябва да бъде прекратено незабавно и да се назначи подходящо фармакологично лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * БЪЛГАРИЯ

Употреба при пациенти с епилепсия и други нарушения на ЦНС
В случай на епилепсия и съпътстващи нарушения на ЦНС (напр.нисък гърчов праг, анамнеза за гърчове, намален церебрален кръвоток, промени в мозъчната структура или инсулт), норфлоксацин трябва да се прилага само след внимателна оценка на съотношението полза/риск, поради вероятност от нежелани реакции от страна на ЦНС при тези пациенти.
В редки случаи са съобщавани гърчове при пациенти, приемащи норфлоксацин. Норфлоксацин може да доведе до екзацербации и утежняване на симптомите при пациенти със съпътстващи или подозирани психични нарушения, халюцинации и/или объркаост.

Нарушена бъбречна функция
При пациенти с тежко нарушена бъбречна функция трябва внимателно да се преценят предимствата и недостатъците на терапията за всеки отделен случай (вж.точка 4.2 Дозировка и начин на приложение). Тъй като бъбречната функция се редуцира с напредване на възрастта, пациентите в напреднала възраст принадлежат към тази група. Концентрацията на норфлоксацин в урината може да бъде понижена при тежко нарушена бъбречна функция, тъй като елиминирането на норфлоксацина се извършва предимно през бъбреците.

*Myasthenia gravis*
Норфлоксацин може да влоши симптомите на *myasthenia gravis*, което може да причини животозастрашаваща недостатъчност на респираторната мускулатура. При признаци на респираторен дистрес трябва незабавно да бъдат предприети съответни мерки.

G6PD (глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназна) недостатъчност
Както при други хинолони, могат да възникнат хемолитични реакции при пациенти с латентна или манифестирана G6PD недостатъчност.

Мерки, които се предприемат в случай на нежелани реакции
Следните редки нежелани реакции (вж.също точка 4.8 Нежелани реакции) могат в някои случаи да бъдат животозастрашаващи:

*Псевдомембранозен колит*
Псевдомембранозен колит може да усложни лечението с норфлоксацин и това трябва да се има предвид при пациенти, които развият диария по време или малко след лечението. При поява на псевдомембранозен колит терапията с норфлоксацин трябва да се прекрати съобразно индикацията и да се назначи незабавно подходящо лечение (напр.прием на специфични антибиотици/химиотерапевтици с доказана клинична ефикасност).
Лекарства, потискащи чревната перисталтика не трябва да се приемат.

*Тежки реакции на свръхчувствителност (напр.анафилаксия)*
Терапията с норфлоксацин трябва да се прекрати незабавно и да се предприемат подходящи спешни мерки (напр.антихистамини, кортикостероиди, симпатомиметици и вентилация при необходимост).

*Епилептиформени гърчове*
Показани са обичайните спешни мерки (напр.поддържане на дихателните пътища свободни, приложение на антиконвулсанти като диазепам и барбитурати).

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

Норфлоксацин потиска ензим CYP 1A2, което може да доведе до взаимодействия с други лекарствени продукти, които се метаболизират чрез този ензим, напр.теофилин и варфарин.

Нитрофурантоин
Съществува *in vitro* антагонизъм между норфлоксацин и нитрофурантоин. Едновременно приложение на норфлоксацин и нитрофурантоин трябва да се избягва.

Пробенецид

Пробенецид понижава екскрецията на норфлоксацин в урината, но не повлиява серумната му концентрация.

Теофилин
Докладвани са повишени нива на теофилин в плазмата при едновременно приложение на теофилин и хинолони. В отделни случаи са докладвани и нежелани лекарствени реакции, причинени от теофилин, при едновременното му приложение с норфлоксацин. Поради това концентрацията на теофилин в плазмата трябва да бъде мониторирана и дозата да се коригира, ако е необходимо.

Кофеин
Приложението на хинолони, включително норфлоксацин, води до понижено разграждане на кофеин. Това може да доведе до понижена екскреция на кофеин и удължаване на плазмения му полуживот. Приемът на кофеин съдържащи лекарствени продукти (напр.някои аналгетици) трябва да се избягва, когато е възможно.

Циклоспорин
Докладвани са повишени серумни нива на циклоспорин по време на едновременно приложение с норфлоксацин. Ето защо серумните концентрации на циклоспорин трябва да се мониторират и дозата да се коригира, ако е необходимо.

Микофенолова киселина
Намалена бионаличност на микофенолова киселина е установена при здрави доброволци, получаващи комбинирано лечение с норфлоксацин и метронидазол.

Варфарин
Хинолоните, включително норфлоксацин, могат да засилят ефекта на пероралния антикоагулант варфарин или неговите производни (фенпрокумон, аценокумарол). Ако тези лекарствени продукти се прилагат едновременно, протромбиновото време или други параметри на хемостазата трябва да бъдат внимателно мониторирани.

Фенбуфен
Според проучвания при животни едновременното приложение на флуорохинолони и фенбуфен може да доведе до припадъци. Поради това, трябва да се избягва едновременното им приложение.

Хормонални контрацептиви
Някои антибиотици като хинолоните намаляват ефекта на пероралните контрацептиви. Препоръчва се допълнително приложение на нехормонални контрацептивни методи.

Други продукти (продукти, съдържащи желязо, антиациди или продукти, съдържащи магнезий, алуминий, калций или цинк)
Калциеви продукти, мултивитамини, продукти, съдържащи желязо или цинк, антиациди или сукралфат, не трябва да бъдат прилагани едновременно с норфлоксацин, тъй като абсорбцията на норфлоксацин 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).
Норфлоксацин не трябва да бъде прилаган до 2 часа преди или най-малко 4 часа след прием на такива продукти. Ограниченията не се отнасят за $H_2$-рецепторните антагонисти.

Диданозин
Едновременната употреба на норфлоксацин и диданозин може да намали ефекта на норфлоксацин поради понижена резорбция на хинолоните, затова трябва да се [illegible]

**4.6 Бременност и кърмене**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Норфлоксацин не трябва да бъде прилаган при бременни, тъй като липсват достатъчно данни за безопасността при приложението му при тази група пациенти. Въз основа на резултатите от опити с животни не може да се изключат нарушения на ставния хрущял при млади организми. Опитите с животни не показват тератогенен ефект (вж.точка 5.3 Предклинични данни за безопасност). Норфлоксацин преминава във фетуса и амниотичната течност.
Норфлоксацин не трябва да се прилага по време на кърмене, тъй като няма данни дали, подобно на други хинолони, преминава в майчиното мляко.

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

Въпреки правилната употреба продуктът може да наруши концентрацията до степен, която да повлияе 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

Съобщавани са следните нежелани реакции: нечести (с честота по-голяма от 1/1 000 и по-малка от 1/100) и редки (с честота по-голяма от 1/10 000 и по-малка от 1/1 000).

*Психични нарушения/нарушения на нервната система*
Нечести: Главоболие, замаяост, 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, психични нарушения, психотични реакции и вероятност за екзацербация на миастения гравис (вж.точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

*Стомашно-чревни нарушения*
Нечести: Абдоминална болка и спазми, гадене, киселини и диария.
Редки: Повръщане, анорексия, псевдомембранозен колит, панкреатит, хепатит.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*
Нечести: Обрив
Редки: Тежки кожни реакции като ексфолиативен дерматит, синдром на Lyell и мултиформена еритема (синдром на Stevens-Johnson), фоточувствителност, пруритус.

*Изследвания*
Нечести: Еозинофилия, левкопения, неутропения, повишаване на SGOT, SGPT и алкална фосфатаза, тромбоцитопения, понижен хематокрит, кристалурия и удължено протромбиново време.
Редки: Повишаване на билирубина, уреята и креатинина в серума.

*Инфекции и инфестации*
Редки: Вагинална кандидоза

*Нарушения на кръвоносната и лимфна системи*
Редки: Хемолитична анемия, асоциирана понякога с глюкозо-6-фосфатдехидрогеназна недостатъчност.

*Нарушения на имунната система*
Редки: Реакции на свръхчувствителност като анафилаксия, ангиоедем, уртикария, интерстициален нефрит, петехии, васкулит с образуване на хеморагични були и папули.

*Нарушения на очите*
Редки: Нарушено зрение, повишена лакримация.

*Нарушения на ухото и лабиринта*

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Редки: Тинитус.

*Сърдечни/съдови нарушения*
Редки: Палпитации

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*
Редки: Артрит, миалгия, артралгия, тендинит, тендовагинит

При лечение с флуорохинолони, включително норфлоксацин, са наблюдавани случаи на възпаление на Ахилесовото сухожилие. Това може да доведе до руптура на Ахилесовото сухожилие (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Мерки, които трябва да се предприемат в случаи на нежелани реакции
Следните редки нежелани лекарствени реакции могат в някои случаи да бъдат животозастрашаващи и да изискват спешни мерки (вж.точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба):
Псевдомембранозен колит
Тежки и остри реакции на свръхчувствителност (напр. анафилаксия)
(Епилептиформени) гърчове

## 4.9 Предозиране

Няма налични данни за предозиране с норфлоксацин.
Ако скоро е приета голяма доза от продукта, трябва да се приложат калций-съдържащи разтвори, за да се образува калциев комплекс с норфлоксацин, 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 СВОЙСТВА

## 5.1 Фармакодинамични свойства

Гиразен инхибитор, флуорохинолон, антибиотик/ химиотерапевтик.
ATC: J 01MA 06

Норфлоксацин има бърз бактерициден ефект и потиска синтезата на бактериалната ДНК. Ензимът ДНК-гираза играе решаваща роля в този процес.
Норфлоксацин има широк спектър на антибактериална активност срещу Грам-положителни и Грам-отрицателни аеробни бактерии.

Флуорният атом на позиция 6 засилва активността срещу Грам-отрицателните бактерии, докато пиперазиновия пръстен на позиция 7 е отговорен за антипсевдомонасната активност.

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

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

Граници на чувствителност
За разграничаване на чувствителни патогени (S), интермедиерни (I) и резистентни патогени (R) са предложени следните MIC стойности като граница на толерантност (според OJ 38940):

| | |
|---|---|
| Чувствителни (S) | ≤ 1 mg/l |
| Интермедиерни (I) | = 2 mg/l |

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Резистентни (R) ≥ 4 mg/l

Чувствителност

Тъй като по-голямата част от придобитата резистентност при някои патогени може да варира географски и във времето, винаги трябва да се проверяват местните данни за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Данните, изложени в тази кратка характеристика, показват вероятната чувствителност на някои патогени към норфлоксацин.

| | **Европейски данни за придобитата чувствителност, където е известно, че варира** |
|---|---|
| **Чувствителни микроорганизми**<br>**Грам-отрицателни**<br>*Escherichia coli*<br>*Klebsiella pneumoniae*<br>*Enterobacter cloacae*<br>*Enterobacter spp.*<br>*Serratia marcescens*<br>*Serratia spp.*<br>*Proteus mirabilis*<br>*Proteus vulgaris*<br>*Proteus rettgeri*<br>*Citrobacter freundii*<br>*Citrobacter diversus*<br>*Citrobacter spp.*<br>*Morganella morganii*<br>*Pseudomonas aeruginosa* | <br><br>До 15% резистентност*<br><br><br><br><br>До 35% резистентност*<br><br><br><br>До 15% резистентност*<br><br><br><br>До 26% резистентност* |
| **Интермедиерни микроорганизми**<br>*Enterococcus faecalis*<br>*Staphylococcus saprophyticus* | <br>До 40% резистентност* |
| **Резистентни микроорганизми**<br>**Грам-положителни**<br>всички Грам-положителни анаероби, освен някои *Clostridium perfringens* щамове<br>*Staphylococcus haemolyticus*<br>*Enterococcus faecium*<br><br>**Грам-отрицателни**<br>всички Грам-отрицателни анаероби<br>*Acinetobacter baumannii* | |

* данните за резистентността, представени тук са налични от *in vitro* литературни данни, които предстоят да бъдат потвърдени

Друга информация

Поради особената си структура, норфлоксацин е като цяло активен срещу микроорганизми, които са резистентни към по-старите хинолони като налидиксова киселина, оксолинова киселина, пипемидинова киселина, циноксацин и флумеквин. Въпреки това тези микроорганизми могат да покажат по-високи МИК на норфлоксацин отколкото чувствителните към налидиксова киселина щамове.

*In vitro* резистентните към норфлоксацин бактерии са също резистентни към изброените по-горе хинолони.

Няколко проучвания показват, че резистентните към норфлоксацин бактерии са най-общо резистентни също към пефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин и еноксацин.

Няма кръстосана резистентност към структурно различни субстанции като пеницилини, цефалоспорини, тетрациклини, макролидни антибиотици, аминогликозиди и сулфонамиди, 2,4 диаминопиримидини или комбинация от тях (напр.котримоксазол).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Инфекции, причинени от микроорганизми с множествена резистентност са успешно лекувани с обичайни дози норфлоксацин.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция
След перорално приложение норфлоксацин се резорбира бързо. При здрави доброволци най-малко 30–40% от перорално приложената доза е резорбирана. Присъствието на храна и/или млечни продукти може да намали резорбцията.

Разпределение
1 - 1½ h след перорално приложение на 400 mg норфлоксацин 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, плазменият полуживот е средно 3 - 4 h при здрави доброволци.
Обемът на разпределение (Vd$\beta$) е приблизително 223 ± 97 l.

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

Елиминиране
Резорбираният от гастроинтестиналния тракт норфлоксацин се елиминира чрез метаболизиране, бъбречна и жлъчна екскреция.
Бъбречната екскреция се реализира чрез гломерулна 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 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 норфлоксацин е понижена в зависимост от физиологично понижената бъбречна функция при тази възрастова група. Абсорбцията на продукта не е нарушена. Времето на полуелиминиране 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.

Норфлоксацин 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 норфлоксацин 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 x 1.73 $m^2$, норфлоксацин е наличен в количество, подобно на това при здрави доброволци. При креатининов клирънс под 30 ml/min x 1.73 $m^2$ бъбречната екскреция на норфлоксацин е понижена значително. Времето на полуелиминиране на норфлоксацин 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 норфлоксацин не се повлияват при съществуваща бъбречна недостатъчност.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Както при други хинолони, при млади животни се проявяват артропатии предизвикани от норфлоксацин. Норфлоксацин причинява лезии и, в някои случаи, ерозии на хрущяла на носещите стави. Не е наблюдавана артропатия при маймуни, приемащи норфлоксацин в дози

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

под 500 mg/kg телесно тегло на ден ($C_{max}$ 15,6 mg/l). Не са наблюдавани такива промени и при животни, завършили фазата на растеж. Въпреки че максималните серумни нива, причиняващи артропатия при проучвания при животни са много по-високи от концентрациите, достигани при деца, педиатричната употреба на норфлоксацин не се препоръчва поради ограничените клинични данни до момента.

При мишки и плъхове е наблюдавана ембриотоксичност, но при зайци и маймуни високи дози водят до повишен ембриолеталитет. Проучванията върху фертилитета, перинатална и постнатална токсичност не са показали нежелани лекарствени реакции. Норфлоксацин се открива в амниотичната течност и пъпната връв.

Потенциални катарактогенни ефекти
Няма проведени проучвания за катарактогенен потенциал на норфлоксацин. Досега не са докладвани такива нежелани лекарствени реакции при терапевтичната му употреба и провеждането на такива проучвания не се счита за необходимо към момента.

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

Генотоксичност
Норфлоксацин може да притежава генотоксичен ефект, поради инхибиране на топоизомеразата в клетки на гръдната жлеза. Прагът на този ефект не се надвишава при терапевтично приложение. Дългосрочни проучвания при плъхове и мишки не доказват туморогенност.

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, силициев диоксид, магнезиев стеарат, хипромелоза, макрогол 4000, пропиленгликол, талк, титанов диоксид (оцветител).

### 6.2 Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 4 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 опаковката

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

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen, Германия

## 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060328

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОРЕБА

07/07/2006

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2009

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *