

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Nolicin® film-coated tablets 400 mg.

Нолицин® филмирани таблетки 400 mg

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 филмирана таблетка съдържа 400 mg norfloxacin.

Помощните вещества са обявени в раздел б.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирани таблетки: оранжеви, кръгли, леко двойно-изпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1. Терапевтични показания**

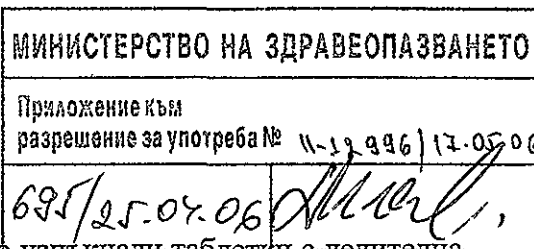
Остър цистит при жени, рецидивиращ цистит при жени, остър неусложнен пиелонефрит при жени, остра инфекция на долните пикочни пътища при мъже, хроничен бактериален простатит, гонорея и бактериален гастроентерит.

Профилактика на често рецидивиращи инфекции на пикочните пътища, профилактика на диария на пътуването и селективна деконтаминация на стомашно-чревния тракт при имунокомпрометирани лица.

**4.2. Дозировка и метод на приложение**

Таблетките може да се приемат на гладен стомах с малко течност или по време на хранене.

Показания	Дневна доза таблетки	Продължителност на лечението
<b>Лечение</b>		
Остър цистит при жени	2 x 400 mg	3 до 7 дни
Рецидивиращ цистит при жени	2 x 400 mg	7 до 14 дни
Остър неусложнен пиелонефрит при жени	2 x 400 mg	7 до 14 дни
Остра инфекция на долните пикочни пътища при мъже	2 x 400 mg	7 до 14 дни
Хроничен бактериален простатит	2 x 400 mg	4 до 6 седмици или по-дълго
Гонорея*	2 x 400 mg or	3 до 7 дни
Бактериален гастроентерит	2 x 400 mg	до 5 дни
<b>Профилактика</b>		
Често рецидивиращи инфекции на пикочните пътища	1 x 200 mg вечер	6 месеца до няколко години
Диария на пътуването	1 x 400 mg	един ден преди пътуването, по време на пътуването и за още 2 дни след връщане вкъщи (не повече от 2 дни)
Сепсис при пациенти с неутропения	2 x 400 mg	до 8 седмици*



\*При гонорея може да се даде и еднократна доза от 2 до 3 таблетки.

По време на лечението трябва да се поддържа нормална диуреза.

Дозировката на Nolicin трябва да се намали, ако креатининовият клирънс е под 0.33 ml/s (20 ml/min) и/или нивата на серумния креатинин са над 400  $\mu\text{mol/l}$  (4.5 mg/100 ml). Дозата трябва да се намали наполовина или интервалът на дозиране при обичайната доза да се увеличи два пъти.

Пациентите на хемодиализа, при които се поддържа диуреза, трябва да получат също половината от обичайната доза.

Пациентите на CAPD с поддържана диуреза получават същата доза, както и болните с нормална бъбречна функция.

#### 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към norfloxacin, някоя от другите съставки на лекарството или други хинолонови продукти, бременност и кърмене. Лекарството не трябва да се прилага и при деца и юноши във възрастта на растеж, поради липса на опит с употребата в тази възраст и тъй като възможността от увреждане на ставните хрущяли не може да се изключи.

#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Nolicin трябва да се прилага предпазливо при пациенти с нарушения на ЦНС (особено при болни с епилепсия и други състояния, които може да предизвикат гърчове).

Пациентите трябва да избягват прекомерно излагане на директна слънчева светлина по време на лечението. При възникване на фоточувствителност, лечението трябва да се преустанови.

Трябва да се осигури достатъчно хидратиране на пациента. При бъбречна недостатъчност дозировката трябва да се коригира съответно.

Има съобщения за отделни случаи на тендинит или дори руптура на сухожилие по време на лечение с хинолони. При поява на болка в сухожилията и/или при първи признаци на тендинит се препоръчва приложението на лекарството да се преустанови. Пациентите трябва да избягват физически усилия по време на лечението и непосредствено след това.

##### *Специални предупреждения относно помощните вещества*

Азо оцветител E110 може да предизвика реакции на свръхчувствителност, включително астма. Реакциите на свръхчувствителност са по-чести при лица със свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина.

#### 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Когато Norfloxacin се прилага едновременно с theophylline или cyclosporine, той повишава техните серумни нива. Поради това се препоръчва измерване на серумните им концентрации.

Едновременното приложение на norfloxacin с антикоагуланти (warfarin) засилва терапевтичния им ефект.

Прясното и киселото мляко (течни млечни продукти), антиацидите и sucralfate намаляват резорбцията на Nolicin. Пациентите трябва да приемат Nolicin един час преди или два часа след поемане на храна, съдържаща мляко.

Когато norfloxacin се прилага едновременно с лекарства, съдържащи желязо, алуминий, бисмут, магнезий, калций или цинк, се образуват големи комплекси (хинолон-метал), които не се резорбират. Пациентите трябва да приемат антиациди, sucralfate и лекарства, съдържащи тези елементи, два часа след приемане на Nolicin.



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

Има съобщения и за засилване ефекта на антидиабетни лекарства (сулфанилурейни продукти), при едновременно приложение с norfloxacin.

Едновременната употреба на norfloxacin с nitrofurantoin води до намаление на ефекта на двете лекарства.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Безопасността на употребата на лекарството по време на бременност и кърмене не е установена. Приложението по време на бременност е оправдано само при спешни случаи, когато потенциалната полза за майката надхвърля риска за плода.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение.

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

Макар и рядко, хинолоните може да предизвикат гърчове, поради което те не трябва да се прилагат при пациенти с анамнеза за гърчове. Нежеланите ефекти на Nolicin, като главоболие и замаяване, възникват много рядко, но могат да намалят бдителността, особено ако пациентите приемат Nolicin заедно с алкохол. Лекарите и фармацевтите трябва да предупреждават пациентите си да се въздържат от шофиране, работа с машини и други опасни дейности, докато не разберат как реагират на лечението.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Макар и рядко, лекарството в препоръчаните дози може да предизвика стомашно-чревни нарушения (гадене, анорексия, диария), главоболие, замаяване, алергични реакции (уртикария, обриви, сърбеж, анафилаксия). При пациенти в напреднала възраст може да се появят нарушения от страна на ЦНС (умора, сънливост, объркване, безпокойство, раздразнителност, страх, халюцинации, депресия, шум в ушите).

По време на лечение с norfloxacin може да възникнат еозинофилия и левкопения, повишена активност на трансаминазите, алкалната фосфатаза и лактат дехидрогеназата (LDH), повишени стойности на урея и серумен креатинин и намалени стойности на хематокрита.

Флуорохинолоните може да предизвикат тендинит или руптура на сухожилие, но това се случва много рядко, обикновено в комбинация с други вредни фактори.

При поява на персистираща диария трябва да се има предвид възникване на псевдомембранозен колит, въпреки че той много рядко се свързва с терапия с norfloxacin.

#### 4.9. Предозиране

Предозирането може да предизвика предимно гадене, повръщане, диария, при по-тежки случаи също и замаяване, умора, объркване и гърчове.

След поглъщането на голям брой таблетки е показано извършването на стомашна промивка, внимателно наблюдение на пациента и симптоматично лечение, ако е необходимо.

Доброто хидратиране е от голямо значение за поддържане на достатъчна диуреза.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Според Анатомо-терапевтична-химическата класификация, norfloxacin се класифицира в групата на флуорохинолоните (J01MA06).

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Norfloxacin е отличен антисептик на пикочните пътища. Той обаче не се използва при



системни инфекции. Той действа върху грам-отрицателните аеробни микроорганизми и също така и върху някои грам-положителни микроорганизми. Антимикробната му ефективност се намалява при понижаване на рН и при висока концентрация на магнезиеви йони.

Таблица на MIC<sub>90</sub> на микроорганизмите, предизвикващи инфекции, които най-често се лекуват с норфлоксацин:

Бактерия	MIC <sub>90</sub> µg/ml
Повечето от enterobacteria*	0.015 - 2
<i>Serratia marcescens</i>	3.1
<i>Providencia stuartii</i>	3.1
<i>Salmonella</i> spp.	< 1
<i>Shigella</i> spp.	< 1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	< 1
<i>Vibrio cholerae</i>	< 1
<i>Campylobacter jejuni</i>	< 1
<i>Haemophilus influenzae</i>	< 0.1
<i>Neisseria meningitidis</i>	< 0.06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	< 0.06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	< 0.06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 - 3.1

\*(*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp.)

Други щамове *Pseudomonas* и *Acinetobacter* spp. са по-малко чувствителни към норфлоксацин. Стафилококите и стрептококите също са по-малко чувствителни (чувствителността варира значително) към норфлоксацин (MIC<sub>90</sub> е между 1 и 32 µg/l). Норфлоксацин е практически неефективен срещу повечето клинично значими анаеробни бактерии. Той действа върху някои щамове на *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* и *Veillonella* spp. *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* и *Ureaplasma* са слабо чувствителни към норфлоксацин.

#### Механизъм на действие

Действието на норфлоксацин се основава на възпрепятстване на синтеза на ДНК в бактериалната клетка. Основният ефект е инхибирането на ензима ДНК гираза (топоизомераза II). Съвременните изследвания са показали, че гиразата прекъсва веригата на ДНК, след което се образува комплекс между прекъснатата ДНК верига, хинолона и гиразата. Така образуваният комплекс, възпрепятства образуването на суперспирала на веригата на ДНК и променя пространствените характеристики. Така ДНК не може повече да функционира правилно. През следващия стадий, ДНК се разгражда на малки фрагменти. Антимикробният ефект на хинолоните е по-скоро свързан с образуването на комплекс, отколкото с простото подтискане на гиразата.

Възникването на резистентност поради спонтанна мутация е рядкост. *Enterobacteria* рядко развиват резистентност. Резистентност се развива по-често при *Pseudomonas aeruginosa* и methicillin-резистентни щамове на стафилококи. Резистентността не е плазмид-медирана. Тя е резултат от хромозомни мутации на бактериалната ДНК гираза. Между норфлоксацин и другите флуорохинолони може да възникне кръстосана резистентност. Щамовете, резистентни на налидиксова и пиперидинова киселина, са чувствителни към норфлоксацин.



## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Резорбция*

Norfloxacin се резорбира бързо от стомашно-чревния тракт. При здрави доброволци, максималните плазмени концентрации се появяват 1 до 2 часа след перорално приложение. Резорбцията от стомашно-чревния тракт е непълна и възлиза на 30 - 40% от пероралната доза. Равновесно състояние се постига до 2 дни.

### *Разпределение*

Около 15% от norfloxacin се свързва с плазмените протеини. Ниската степен на свързване с протеините дава възможност за добро и бързо навлизане в телесните тъкани и течности.

Концентрации на norfloxacin в различните тъкани:

Тъкан или течност	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/ml
Тестиси	1.6 µg/g
Матка/шийка	3.0 µg/g
Яйчници	1.9 µg/g
Влагалище	4.3 µg/g
Жлъчка	6.9 µg/ml

След перорално приложение norfloxacin (50 mg/kg) преминава през плацентарната бариера и концентрациите му в тъканите на плода са около 10% от серумните концентрации на майката.

Дози до 400 mg два пъти дневно водят до бъбречни концентрации от 3.9 до 16.2 µg/g, което значително надвишава концентрациите в кръвта (100 до 300 пъти). Максимални концентрации в урината след приложение на доза от 400 mg се достигат за два часа и възлизат на приблизително 478 mg/l; концентрациите в простата (0.7 до 4.7 µg/g) са по-ниски, но те също превишават кръвните нива. Концентрациите на norfloxacin в жлъчката и общия жлъчен проток са 0.15 до 4.5 µg/g и 0.4 до 4 µg/g съответно и са 3 до 7 пъти по-високи от кръвните концентрации. Високи концентрации се откриват и в черния дроб.

Концентрациите във влагалището и матката след приложение на единична доза от 400 mg са 2 до 3 пъти по-високи от кръвните концентрации. Концентрациите, открити в храчките, сливиците, яйчниците, жлъчния мехур, са подобни или малко по-ниски от кръвните концентрации.

Максималните концентрации на norfloxacin в урината са около 100 пъти по-високи от MIC<sub>90</sub> на повечето патогени, предизвикващи инфекции на пикочните пътища. Аналогично, концентрациите във фекалиите значително превишават стойностите на MIC<sub>90</sub> на редица чревни патогенни микроорганизми.

### *Метаболизъм*

В организма на експерименталните животни и човека norfloxacin се метаболизира в ограничена степен. При човека 80% от norfloxacin се елиминира в непроменен вид. Norfloxacin се метаболизира в черния дроб, напр. крайния азотен атом в пиперазиновия пръстен. Основният метаболит е охo-производно. Други метаболити, като amino-, acetyl-, formyl- и 2-aminoethylamino производни на хинолоновия пръстен се появяват при човека в по-малка степен.



### **Елиминиране**

Norfloxacin се елиминира от организма с урината, жлъчката и фекалиите. Биологичният му полуживот е 3 до 4 часа.

Двадесет и четири часа след перорално приложение на дози от 100 mg до 800 mg, 33 до 39% от приетата доза се екскретира с урината. При по-високи дози (1600 mg), 47.8% се екскретира с урината, 5 до 8% от които под формата на метаболизирано лекарство.

Norfloxacin се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция.

В по-малка степен, norfloxacin се екскретира също и в жлъчката (2 до 3%).

Над 30% от перорално приетата доза се екскретира във фекалиите.

При бъбречна недостатъчност промените във фармакокинетиката на norfloxacin зависят от степента на увреждане. Независимо от фармакокинетичните промени, като удължено време за достигане на максимални концентрации, удължен биологически полуживот и удължена екскреция, концентрациите на norfloxacin в пикочните пътища са високи и позволяват ефективно лечение на инфекциите.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

При продължително приложение на norfloxacin на млади животни са наблюдавани увреждания на ставния хрущял.

Кристалурия е наблюдавана при плъхове и кучета при приложение на високи дози norfloxacin, когато рН на урината е 6 и повече.

По време на изследванията върху животни не са наблюдавани тератогенни, мутагенни или канцерогенни ефекти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Orange colour FCF (E110), propylene glycol, povidone, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl starch (type A), colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, talc, titanium dioxide (E171), purified water.

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

5 години

### **6.4. Специални предпазни мерки при съхранение**

Да се пази от светлина и влага. Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

### **6.5. Естество и съдържание на опаковката**

Блистерни опаковки (алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 20 филмирани таблетки в съгваема кутия.

### **6.6. Указания за употреба /работа с продукта**

Не са необходими специални указания.

## **7 ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, Slovenia





**8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

**9 ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10 ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

27 юни, 2003 г.

