

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NORBACTIN 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg norfloksacīna (*Norfloxacinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Baltas līdz pelēkbaltas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē iespiests „NBT 400” un otrā pusē dalījuma līnija. Abas puses ir noapaļotas formas.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes sadalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

- Komplīcētas un nekomplīcētas urīnizvadceļu infekcijas slimības, izņemot akūtu un hronisku komplīcētu pielonefrītu;
- Akūts vai hronisks prostatīts;
- Nekomplīcēta urīnceļu un dzemdes kakla gonoreja.

Jāievēro esošās oficiālās vadlīnijas par antibakteriālo līdzekļu pareizu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Norbactin tabletes jālieto iekšķīgi, uzdzerot glāzi ūdens, vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēdienreizes vai piena dzeršanas.

Divu stundu laikā pēc norfloksacīna lietošanas nedrīkst lietot multivitamīnus, līdzekļus, kas satur dzelzi vai cinku, antacīdus, kas satur magniju vai alumīniju, sukralfātu vai zāles, kas satur didanozīnu.

Jāpārbauda izraisītājmikroorganisma jutība pret norfloksacīnu. Neskatoties uz to, terapiju drīkst uzsākt pirms iegūti pārbauzu rezultāti.

Nekomplīcētas urīnizvadceļu infekcijas, piemēram, cistīts, ko izraisījuši sekojoši mikroorganismi - *E. coli*, *K. pneumoniae*, vai *P. Mirabilis*: 400 mg divas reizes dienā, trīs dienas ilgi. Ja urīnceļu infekcijas izraisītāji ir citi mikroorganismi, jālieto 400 mg norfloksacīna divas reizes dienā, 7 – 10 dienas ilgi.

Komplīcētas urīnizvadceļu infekcijas: 400 mg divas reizes dienā, 10 – 21 dienu ilgi.

Hroniskas urīnceļu infekcijas recidīva ārstēšanas ilgums nedrīkst būt ilgāks par 12 nedēļām.

Prostatīts: 400 mg divas reizes dienā, 28 dienas ilgi, vai arī ilgāk.

Dzemdes kakla gonoreja: 800 mg vienreizējas devas veidā.

Bērni un pusaudži

Norfloksacīna lietošana ir kontrindicēta bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

Nieru darbības traucējumi

Norfloksacīns ir piemērots, lai ārstētu pacientus ar nieru darbības traucējumiem. Pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar kreatinīna klīrensu mazāku par 30 ml/min/1,73 m², bet kuriem nebija nepieciešama hemodialīze, norfloksacīna plazmas eliminācijas pusperiods bija aptuveni astoņas stundas. Klīniskajos pētījumos iegūtā informācija liecina, ka nav vidējā norfloksacīna eliminācijas pusperioda atšķirības starp pacientiem ar kreatinīna klīrensu mazāku par 30 ml/min/1,73 m² salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir robežās no 10 līdz 30 ml/min/1,73 m². Tāpēc šiem pacientiem ieteicamā dienas deva ir vien 400 mg tablete vienu reizi dienā. Lietojot šo devu, koncentrācija atbilstošajos organisma audos vai šķidrumos ir lielāka par vairuma patogēnu, kas jutīgi pret norfloksacīnu, MIK.

Aknu darbības traucējumi

Ierobežota informācija liecina, ka aknu darbības traucējumi būtiski neietekmē eliminācijas pusperiodu.

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētiskajos pētījumos nav novērotas novērtējas izmaiņas, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem, izņemot neredz pagarinātu eliminācijas pusperiodu. Pacientiem, kuriem nav nieru darbības traucējumu, devas pielāgošana nav nepieciešama. Ierobežoti klīniskie pētījumi liecina, ka norfloksacīna panesamība ir laba.

4.3 Kontrindikācijas

Norfloksacīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, jebkuru no palīgvielām vai jebkuru citu ķīmiski līdzīgu hinolonu grupas antibakteriālo līdzekli.

Norfloksacīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar tendinītu un/vai cīpslas plīsumu anamnēzē, kas saistīts ar hinolonu grupas antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

Vienlaicīga norfloksacīna lietošana ar tizanidīnu.

Grūtniecība un zīdīšanas periods (skatīt apakšpunktu 4.6).

Norfloksacīna lietošana ir kontrindicēta bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja pastāv aizdomas par sistēmisku infekciju, norfloksacīna lietošana nav piemērota urīnceļu infekciju ārstēšanai relatīvi ļoti sliktās sistēmiskās pieejamības dēļ.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacientiem, kuri ārstēšanā lietojuši hinolonus, ziņots par smagām, dažkārt arī letālām, paaugstinātas jutības (anafilaktiskā vai anafilaktoīdām) reakcijām, kas dažkārt attīstījās arī pēc pirmās devas lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja tiek novērota alerģiska reakcija pret norfloksacīnu, nekavējoties jāpārtrauc zāļu lietošana un jāpiemēro neatliekamās palīdzības pasākumi (piemēram, jālieto antihistamīna līdzekļi, kortikosteroīdi, presorie amīni un nepieciešamības gadījumā jāveic mākslīgā elpināšana).

Aknu darbības traucējumi

Lietojot norfloksacīnu, ir ziņots par aknu nekrozes gadījumiem un dzīvībai bīstamu aknu mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja tiek novērotas jebkādas aknu slimības pazīmes vai simptomi (piemēram, anoreksija, dzelte, tumšs urīns, nieze vai sāpes vēderā), ārstēšana jāpārtrauc.

Tendinīts un/vai cīpslu plīsums

Norfloksacīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuriem anamnēzē ir cīpslu bojājumi, tendināts un/vai cīpslu plīsums, kas saistīts ar hinolonu grupas antibiotisko līdzekļu lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.3).

Lietojot hinolonu grupas antibiotisko līdzekļus, jau pēc pirmajām 48 ārstēšanas stundām, var attīstīties bilaterāls tendināts un/vai cīpslas plīsums (it īpaši Ahilleja cīpslas), reizēm abpusējs. Tendinopātijas risks var būt lielāks gados vecākiem pacientiem vai pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto kortikosteroīdus (skatīt apakšpunktu 4.8).

Novērojot jebkādas tendināta pazīmes (piemēram, sāpīgs pietūkums, iekaisums), nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana ar norfloksacīnu. Jārūpējas, lai skartā ekstremitāte atrastos miera stāvoklī.

Lietošana pacientiem ar epilepsiju un citiem centrālās nervu sistēmas darbības traucējumiem

Līdzīgi kā citas šīs grupas zāles (hinoloni) norfloksacīnu nedrīkst lietot pacientiem ar epilepsiju vai centrālās nervu sistēmas slimībām (piemēram, samazināts krampju sliekšnis, zināmi krampju traucējumi, samazināta asins plūsma smadzenēs, izmaiņas smadzeņu struktūrā vai insults), izņemot gadījumus, kad ieguvums atsver iespējamo risku, jo šiem pacientiem iespējamās ar centrālo nervu sistēmu saistītās blakusparādības. Lietojot norfloksacīnu, retos gadījumos ziņots par krampjiem. Pacientiem ar psihiskiem traucējumiem vai aizdomām par šo traucējumu esamību norfloksacīns var izraisīt halucinācijas un/vai apjukumu, simptomu saasināšanos vai pastiprināšanos (skatīt apakšpunktu 4.8).

Jāveic parastie neatliekamās palīdzības pasākumi (piemēram, elpceļu caurlaidības nodrošināšana, pretkrampju līdzekļu lietošana).

Pacientiem, kuri saņem norfloksacīnu, ziņots par polineuropātiju gadījumiem (pamatojoties uz novērotajiem neiroloģiskajiem simptomiem, piemēram, sāpēm, dedzināšanas sajūtu, jušanas traucējumiem vai muskuļu vājumu, vai šo simptomu kombināciju). Norfloksacīna lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem attīstās neiroopātijas simptomi, tai skaitā, sāpes, dedzināšanas sajūta, kņudēšanas sajūta, nejutīguma sajūta un/vai vājums, lai novērstu neatgriezeniska bojājuma attīstību (skatīt apakšpunktu 4.8).

Pseudomembranozs kolīts

Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās attīstās smaga un ilgstoša caureja, tas var liecināt par ļoti reta stāvokļa - pseudomembranozā kolīta attīstību (skatīt apakšpunktu 4.8). Šādos gadījumos terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (piemēram, ar antibiotiskajiem līdzekļiem, kuriem ir pierādīta klīniskā efektivitāte). Šajā gadījumā ir kontrindicētas zarnu peristaltiku nomācošas zāles.

G6FDH (glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes) deficīts

Hinolonu grupas antibakteriāli līdzekļi, tajā skaitā arī norfloksacīns, pacientiem ar latentu vai aktīvu glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes deficītu var izraisīt hemolītiskas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.8).

Myasthenia gravis

Norfloksacīna lietošanas laikā var saasināties *myasthenia gravis* simptomi, kā rezultātā var attīstīties dzīvībai bīstams elpceļu muskulatūras atslābums. Ja novērojami aizdusas simptomi, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Norfloksacīna lietošanas laikā var attīstīties vai pasliktināties *myasthenia gravis* simptomi (skatīt apakšpunktu 4.8). Iespējama dzīvībai bīstama asfiksija; pacientiem ar *myasthenia gravis* jābūt informētiem, ka simptomu saasināšanās gadījumā nekavējoties jākonsultējas ar savu ārstu.

Pacientiem ar *myasthenia gravis* hinolona atvasinājumi, tajā skaitā arī norfloksacīns, jālieto,

ievērojot piesardzību.

Fotosensitivitāte

Pacientiem, kuri ir bijuši pakļauti spilgtai saules gaismai norfloksacīna vai citu hinolonu terapijas laikā, ziņots par fotosensitivitātes reakcijām (skatīt apakšpunktu 4.8). Terapijas laikā jāizvairās no sauļošanās, solārija apmeklēšanas un atrašanās spilgtā saules gaismā. Novērojot fotosensitivitāti, terapija jāpārtrauc.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem individuāli jāizsver ieguvums un risks saistībā ar norfloksacīna lietošanu. Smagu nieru darbības traucējumu gadījumā var samazināties norfloksacīna koncentrācija urīnā, jo norfloksacīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm.

Nieru darbības traucējumi

Lietojot lielas norfloksacīna devas (1200 – 1600 mg), attīstījās kristālūrija, urīns kļuva skābāks (pH vērtība – 7 un vairāk). Lai gan, lietojot ieteiktajās pieaugušo devās, netika novērota kristālūrija, lai nodrošinātu pietiekamu hidratāciju un pieaugušajiem izvadītu vismaz 1200 – 1500 ml urīna dienā, jādzer pietiekams daudzums šķidruma

Hronisks komplikēts pielonefrīts

Iekšējīga norfloksacīna lietošana nav ieteicama, lai ārstētu akūtu vai hronisku komplikētu pielonefrītu

Sirds funkcijas traucējumi

Ļoti retos gadījumos, pacientiem, kuri lietoja fluorhinolonus, novēroja pagarinātu QT intervālu. Piesardzība jāievēro, lietojot fluorhinolonus, tai skaitā arī Norbactin, pacientiem ar zināmiem riska faktoriem, kas var pagarināt QT intervālu, piemēram:

- iedzimts pagarināta QT intervāla sindroms;
- vienlaicīgi lietojot zāles, kas var pagarināt QT intervālu (piemēram, IA un III klases antiaritmiskie līdzekļi, tricikliskie antidepresanti, makrolīdu grupas antibiotiskie līdzekļi, antipsihotiskie līdzekļi);
- nekoriģēti elektrolītu līdzsvara traucējumi (piemēram, hipokaliēmija, hipomagnēmija);
- gados vecāki pacienti;
- sirds slimības (piemēram, sirds mazspēja, miokarda infarkts, bradikardija).

Skatīt apakšpunktu 4.2 *Gados vecāki pacienti*, apakšpunktu 4.5, apakšpunktu 4.8 un apakšpunktu 4.9).

Lietošana bērniem

Līdzīgi citiem hinolonu atvasinājumiem, norfloksacīns nenobriedušiem dzīvniekiem izraisa atropātiju. Nav veikti atbilstoši pētījumi ar bērniem, šī iemesla norfloksacīnu nedrīkst lietot bērni un pusaudži, kuri jaunāki par 18 gadiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Norfloksacīns nomāc CYP 1A2, tāpēc iespējama mijiedarbība ar citām zālēm, kas tiek metabolizētas ar šī paša enzīma starpniecību.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)

Vienlaicīga NPL un hinolonu grupas antibiotisko līdzekļu līdzekļi, tajā skaitā arī

norfloksacīna, lietošana var palielināt CNS stimulācijas un krampju risku. Šī iemesla dēļ jāievēro piesardzība lietojot norfloksacīnu pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto NPL.

Tizanidīns

Tizanidīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar norfloksacīnu (skatīt apakšpunktu 4.3). Klīniskajos pētījumos ar citiem hinoloniem, lietojot vienlaicīgi, novērota palielināta tizanidīna koncentrācija serumā. Palielināta tizanidīna koncentrācija serumā ir saistīta ar hipotensīvās un sedatīvās iedarbības pastiprināšanos.

Antacīdi, kas satur alumīniju, kalciju un magniju; dzelzs sulfāts, sukralfāts, cinku saturoši līdzekļi

Šīs vielas samazina fluorhinolonu resorbciju un koncentrāciju gan serumā, gan arī urīnā, tāpēc norfloksacīnu jālieto vismaz divas stundas pirms vai četras stundu pēc šo līdzekļu lietošanas. Šis ieteikums neattiecas uz H₂ receptoru agonistu antacīdiem.

Multivitamīnus nedrīkst lietot ne vienlaicīgi ar norfloksacīnu, ne arī ar divu stundu starplaiku pirms vai pēc norfloksacīna lietošanas, jo multivitamīni var ietekmēt norfloksacīna uzsūkšanos, kā rezultātā samazinās norfloksacīna koncentrācija serumā un urīnā.

Kofeīns

Norfloksacīns, līdzīgi kā citi samazina kofeīna metabolismu aknās un tā klīrensu, kā arī pagarina eliminācijas pusperiodu un palielina centrālās nervu sistēmas stimulācijas risku. Norfloksacīna terapijas laikā jāizvairās no vienlaicīgas kofeīna saturošu zāļu (piemēram, dažu pretsāpju līdzekļu) lietošanas.

Ciklosporīns

Lietojot ciklosporīnu vienlaicīgi ar norfloksacīnu, palielinās ciklosporīna koncentrācija serumā. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi, jānovēro ciklosporīna koncentrācija serumā un atbilstoši jāpielāgo ciklosporīna deva.

Didanozīns

Didanozīnu saturošas zāles nedrīkst lietot ne vienlaicīgi ar norfloksacīnu, ne arī ar divu stundu starplaiku pirms vai pēc norfloksacīna lietošanas, jo šīs zāles var ietekmēt norfloksacīna uzsūkšanos, kā rezultātā samazinās norfloksacīna koncentrācija serumā un urīnā.

Probenecīds

Lietojot fluorhinolonus vienlaicīgi ar probenecīdu, samazinās probenecīda izdalīšanās caur nierēm ar urīnu un pagarinās eliminācijas pusperiods, un palielinās toksiskas iedarbības risks.

Teofilīns

Lietojot teofilīnu vienlaicīgi ar hinolonu atvasinājumiem, palielinās teofilīna koncentrācija plazmā. Tā kā, lietojot šīs zāles vienlaicīgi, attīstījās teofilīna izraisītas blakusparādības, regulāri jānovēro teofilīna koncentrācija plazmā un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo deva.

Fenbufēns

Pētījumos ar dzīvniekiem novērots, ka vienlaicīga hinolona atvasinājumu lietošana ar fenbufēnu izraisa krampjus. Tāpēc nav ieteicama vienlaicīga šo zāļu lietošana.

Varfarīns

Lietojot varfarīnu vienlaicīgi ar norfloksacīnu, pastiprinās varfarīna asinis šķidrinošā iedarbība, kā arī palielinās asiņošanas risks. Hinoloni, tajā skaitā arī norfloksacīns, var pastiprināt varfarīna (antikoagulanta) vai tā atvasinājumu iedarbību, izspiežot būtisku

daudzumu no seruma albumīna piesaistes vietām. Ja nav iespējams izvairīties no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas, jānosaka protrombīna laiks vai arī jāveic citas atbilstošas koagulācijas rādītāju analīzes.

Glibenklamīds

Vienlaicīga hinolonu, tajā skaitā arī norfloksacīna, lietošana ar glibenklamīdu (sulfonilurīnviela) atsevišķos gadījumos ir izraisījusi smagu hipoglikēmiju. Tāpēc, lietojot šīs zāles vienlaicīgi, ieteicams novērot glikozes līmeni asinīs.

Nitrofurantoīns

Līdzīgi kā ar citiem organiskās skābes antibakteriālajiem līdzekļiem, *in vitro* ir pierādīts antagonisms starp norfloksacīnu un nitrofurantoīnu. Tāpēc jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Saņemti ziņojumi, ka daži antibiotiskie līdzekļi samazina perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

Piena produkti (piens vai šķidrā piena produkti, piemēram, jogurts) un citi iekšķīgi lietojami šķidrie ēdieni

Piena produkti (piens vai šķidrā piena produkti, piemēram, jogurts) un citi iekšķīgi lietojami šķidrie ēdieni samazina norfloksacīna uzsūkšanos. Tāpēc norfloksacīns jālieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc šo produktu lietošanas.

Norbactin, līdzīgi citiem fluorhinoloniem, ar piesardzību jālieto pacientiem, kuri lieto zāles, kas, kā zināms, pagarina QT intervālu (piemēram, IA un III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem, tricikliskajiem antidepresantiem, makrolīdu grupas antibiotiskajiem līdzekļiem, antipsihotiskajiem līdzekļiem) (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Tā kā nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti klīniskie pētījumi ar grūtniecēm, norfloksacīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Veicot pētījumus ar pērtiķiem, šīs zāles tika ievadītas devās, kas 10 reizes pārsniedza maksimālo devu cilvēkam. Pērtiķu embriji gāja bojā un viņiem novēroja nelielu šo zāļu toksicitāti – vemšanu un anoreksiju. Žurkām, trušiem un pērtiķiem ievadīja 6 līdz 50 reizes lielākas devas nekā terapeitiskās devas cilvēkiem, tomēr netika novērota teratogenitāte. Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērots, ka norfloksacīns izraisītu teratogēnu vai mutagēnu iedarbību. Šo atklājumu nozīme attiecībā uz cilvēkiem nav zināma.

Nav pierādīta droša norfloksacīna lietošana grūtniecības laikā, tomēr, tāpat kā ar citiem hinoloniem, pierādīts, ka norfloksacīns izraisa artropātiju nenobriedušiem dzīvniekiem un tāpēc šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Zīdīšanas periods

Tā kā trūkst informācijas par lietošanu mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, un citi hinoloni izdalās krūts pienā, norfloksacīnu nedrīkst lietot mātes, kuras baro bērnu ar krūti, vai arī terapijas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Norfloksacīns var izraisīt reiboni un neskaidru galvu, tāpēc pirms vadīt transportlīdzekli vai veikt darbības, kad nepieciešama uzmanība, pacientam jāzina iespējamās reakcijas, ko šīs zāles var izraisīt.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādības sagrupētas atbilstoši orgānu sistēmām izmantojot sekojošu sastopamības biežuma klasifikāciju:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$)

Ļoti reti ($< 1/10\ 000$)

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: Leikopēnija, neitropēnija, eozinofīlija.

Retāk: Trombocitopēnija, samazināts hematokrīta daudzums, pagarināts tromboplastīna laiks (*Quick* laiks), hemolītiska anēmija, kas dažkārt ir saistīta ar glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes deficītu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: Paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā anafilakse, angioneirotiskā tūska, dispnoja, vaskulīts, nātrene, intersticiāls nefrīts, zemādas asiņošana, papulas ar vaskulītu.

Psihiskie traucējumi

Retāk: Garastāvokļa svārstības, bezmiegs, miega traucējumi, depresija, trauksme, nervozitāte, uzbudinājums, eiforija, dezorientācija, halucinācijas, apjukums, psihiskie traucējumi, tai skaitā psihotiskas reakcijas.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: Galvassāpes, reibonis, miegainība, miegainums.

Reti: Polineuropātija, tajā skaitā Žiljēna – Barrē (*Guillain – Barre*) sindroms, krampji, parestēzija, kontrakcijas, trīce un muskuļu krampji, garšas sajūtu traucējumi (disgeizija) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nav zināms: Hipoestēzija.

Acu bojājumi

Retāk: Redzes traucējumi (neskaidra redze), pastiprināta asaru izdalīšanās.

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: Troksnis ausīs.

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: Sirdsklauves.

Nav zināms: Ventrikulāra aritmija *torsades de pointes* (ziņots galvenokārt pacientiem ar pagarinātu QT intervāla riska faktoriem), pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.9).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: Vēdera sāpes un krampji, slikta dūša.

Retāk: Grēmas, caureja, vemšana, anoreksija, pankreatīts.

Reti: Pseudomembranozs kolīts (skatīt apakšpunktu 4.4).

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži: Palielināts aknu enzīmu (ALAT, ASAT) līmenis un palielināts sārmainās fosfatāzes līmenis.

Retāk: Palielināts bilitubīna līmenis serumā, hepatīts.

Ļoti reti: Holestātisks hepatīts, aknu nekroze.

Nav zināms: Aknu mazspēja, tajā skaitā arī ar letālu iznākumu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: Izsitumi uz ādas.

Retāk: Smagas ādas reakcijas, ekfoliatīvs dermatīts, Laiela sindroms, *erythema exsudativum multiforme*, fotosensitivitāte, Stīvensa – Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze un nieze (skatīt apakšpunktu 4.4).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk: Artrīts, mialģija, artralģija, tendinīts, tendovaginīts.

Reti: Cīpslu plīsums (Ahileja cīpslas plīsums – skatīt apakšpunktu 4.4).

Ļoti reti: Rabdomiolīze, *myasthenia gravis* vai *myasthenia gravis* saasinājums.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: Kristālūrija, palielināts kreatinīnkinēzes (KK) līmenis, palielināta urīnvielas koncentrācija serumā.

Nav zināms: Nieru mazspēja.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: Vagināla kandidoze.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: Savārgums.

4.9 Pārdozēšana

Pašlaik nav pieredzes par norfloksacīna pārdozēšanu. Nesenā, akūtas pārdozēšanas gadījumā, pacientam tika nozīmēts dzer lielu daudzumu kalciju saturošu šķīdumu, lai pārvērstu norfloksacīnu kalcija kompleksā, kas tikai nelielā apjomā uzsūcas no kuņģa – zarnu trakta.

Pārdozēšanas gadījumā jāpiemēro simptomātiska terapija, jānovēro EKG, jo iespējama QT intervāla pagarināšanās.

Akūtas pārdozēšanas gadījumā jāiztukšo kuņģis, izraisot vemšanu vai veicot kuņģa skalošanu. Pacients rūpīgi jānovēro, jāpiemēro simptomātiska un atbalstoša terapija, jānodrošina pietiekams šķidruma daudzums organismā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Fluorhinoloni

ATĶ kods: J01MA06

Darbības mehānisms

Norfloksacīns nomāc bakteriālo deoksiribonukleīnskābes sintēzi un tas ir baktericīds. Molekulārā līmenī, *Escherichia coli* šūnās zināmi trīs specifiski norfloksacīna darbības mehānismi:

1. ATF-atkarīgā DNS gredzena veidošanās nomākuma reakcija, ko katalizē DNS girāze;
2. DNS gredzena relaksācijas nomākums;
3. Dubultās DNS ķēdes pārrāvums.

Norfloksacīnam piemīt plaša spektra antibakteriāla aktivitāte pret grampozitīviem un gramnegatīviem aerobiem mikroorganismiem. Fluorīna atoms 6. pozīcijā nodrošina pastiprinātu iedarbību pret gramnegatīviem mikroorganismiem un piperazīna daļa 7. pozīcijā ir atbildīga antipseidomonālo aktivitāti.

FK/FD attiecība

Efektivitāte galvenokārt ir atkarīga no attiecības starp $C_{\max}$ (maksimālo koncentrāciju serumā) un attiecīgā mikroorganisma MIK (minimālo inhibējošo koncentrāciju), kā arī no attiecības starp AUC (laukumu zem līknes) un MIK.

Rezistences mehānisms

Galvenais hinolonu, tajā skaitā arī norfloksacīna, rezistences mehānisms ir gēnu mutācija, kas atkodē DNS girāzi un IV topoizomerāzi, kas ir hinolonu darbības mērķa rajoni. Papildus rezistences mehānismi ir šūnu membrānu olbaltumvielu mutācijas, kas ietekmē membrānu un caurlaidību un refluksa sūkņu attīstību.

Nepastāv krusteniskā rezistence starp norfloksacīnu un strukturāli atšķirīgiem antibakteriālajiem līdzekļiem, piemēram, penicilīniem, cefalosporīniem, tetraciklīniem, makrolīdiem, aminociklitoliem un sulfonamīdiem, 2, 4 diaminopiramidīniem vai kombinācijām (piemēram, ko-trimoksazolu).

Robežpunkti

EUCAST klīniskie MIK robežpunkti, lai atdalītu jutīgos mikroorganismus no rezistentiem mikroorganismiem ir sekojoši:

- *Enterobacteriaceae*: < 0,5 µg/ml jutīgiem mikroorganismiem, > 1 µg/ml rezistentiem mikroorganismiem;
- *Neisseria gonorrhoeae* un citām sugām MIK robežpunkti nav noteikti.

Jutība

Rezistence pret noteiktām mikroorganismu sugām dažādos ģeogrāfiskos reģionos var atšķirties, turklāt laika gaitā tā mēdz mainīties, tādēļ vēlams vadīties pēc vietējiem datiem par rezistenci, sevišķi tad, ja tiek ārstētas smagas infekcijas. Ja nepieciešams, jālūdz eksperta padoms, ja vietējā rezistences izplatība ir tāda, ka var apšaubīt atsevišķu infekciju izraisītāju tipu. Zemāk sniegtā informācija sniedz tikai aptuveno informāciju par to vai mikroorganismi būs jutīgi pret norfloksacīnu vai nē.

Parasti jutīgās sugas:
Gramnegatīvie aerobi:
<i>Aeromonas hydrophilia</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Salmonella</i> sugas
<i>Shigella</i> sugas

Sugas pret kurām iegūtā rezistence var būt problemātiska:
Grampozitīvie aerobi:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (tai skaitā penicilināzi veidojoši celmi)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Gramnegatīvie aerobi:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Norfloksacīna ātri uzsūcas no gremošanas trakta. Pēc vienreizējas 400 mg devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā (1,5 µg/ml) tiek sasniegta 1 – 2 stundu laikā. Ēdiens aizkavē norfloksacīna uzsūkšanos. Ne vairāk kā 14 % norfloksacīna saistās ar plazmas olbaltumvielām. Tas plaši izplatās organismā, it sevišķi dzimumorgānu un urīnceļu sistēmas audos. Augsta koncentrācija tiek sasniegta žultī.

Norfloksacīns tiek daļēji metabolizēts aknās un apmēram 30 % tiek izvadīti neizmainītā veidā ar urīnu. Šo zāļu plazmas eliminācijas pusperiods ir 4 stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Trīs līdz piecus mēnešus veciem suņiem tika ievadītas četras reizes un vairāk lielākas devas kā parastās devas cilvēkiem un tika novērotas čūlgas un pat noslogoto locītavu artikulārā skrimšļa audu erozija. Līdzīgas izmaiņas novēroja arī ar zālēm, kurām ir līdzīga ķīmiskā struktūra. Neviena no iepriekš minētajām pārmaiņām netika novērota suņiem, kuri bija vecāki par 6 mēnešiem.

Teratogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm, kā arī auglības pētījumos ar pelēm (ievadot devas, kas 6 - 50 reizes lielākas norfloksacīna devas nekā terapeitiskās devas cilvēkiem) netika novērota teratogēna ietekme uz augli. Embriotoksicitāte tika novērota trušiem, lietojot 100 mg/kg ķermeņa masas dienā lielas devas. Antibakteriāli līdzekļu izraisītā iedarbība

trušiem bija sekundāra (saistībā ar toksisko ietekmi uz mātīti) un nespecifiska (dēļ neparastām antibiotisko līdzekļu ierosinātām izmaiņām zarnu mikroflorā.

Lai arī norfloksacīna nebija teratogēns pērtiņiem devās, kas bija vairākas reizes lielākas nekā terapeitiskās devas cilvēkiem, tomēr tika novērota biežāka embriju mirstība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Nātrija laurilsulfāts

Kukurūzas ciete

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Attīrīts talks

Hidroksipropilmetilceluloze

Makrogols-400

Titāna dioksīds (E171)

Attīrīts ūdens

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija blisteri.

Kartona kastītē viens blisters ar 10 tabletēm.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ranbaxy UK Ltd., Building 4, Chiswick Park, 566 Chiswick High Road, London, W4 5YE, Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

99-0898

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

1999.gada 15.decembris/2006.gada 2.februāris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2011.gada marts.