**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Norflox 400 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 2,490 mg krāsvielas saulrieta dzeltenā FCF laka (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete.

Apvalkotās tabletes ir oranžas, ovālas, nedaudz abpusēji izliektas.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

* Nekomplicēts akūts cistīts. Šajā gadījumā Norflox jālieto tikai tad, ja šo infekciju ārstēšanai parasti ieteiktie citi antibakteriālie līdzekļi tiek uzskatīti par nepiemērotiem.
* Uretrīts, tai skaitā gadījumi, ko izraisījusi jutīga *Neisseria gonorrhoeae*.
* Komplicētas urīnceļu infekcijas (izņemot komplicēts pielonefrīts).
* Komplicēts akūts cistīts.

• Kuņģa-zarnu trakta infekcijas (piemēram, ceļotāju caureja).

Norflox 400 mg apvalkotās tabletes ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

*Urīnceļu infekcijas*

Nekomplicētas – 400 mg 2 reizes dienā. Ārstēšana 3- 10 dienas.

Komplicētas – 400 mg 3 reizes dienā. Ārstēšana līdz 21 dienai.

*Akūts gastroenterīts*

400 mg 2 reizes dienā. Ārstēšana 5 dienas.

*Pediatriskā populācija*

Zāles nedrīkst lietot bērni un pusaudži augšanas periodā sakarā ar nepietiekamu zāļu lietošanas pieredzi šajā laikā un sakarā ar to, ka nevar izslēgt locītavu skrimšļa bojājumu iespēju augšanas laikā. Pētījumos ar jauniem dzīvniekiem ir novērots, ka fluorhinoloni var izsaukt deģeneratīvas izmaiņas lielajās skeleta (balsta) locītavās (artropātija).

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, ja kreatinīna līmenis ir 10–30 ml/min, deva

jāsamazina uz pusi vai jālieto parastā deva, divkāršojot lietošanas intervālu (400 mg vienreiz dienā).

*Aknu darbības traucējumi*

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

*Gados vecāki pacienti*

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

Lietošanas veids

Norflox jālieto vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas, uzdzerot glāzi ūdens. Pacientiem jāiesaka lietot šķidrumu lielākā daudzumā kā parasti. Antacīdus nedrīkst lietot vienlaikus ar Norflox vai divu stundu laikā pēc zāļu lietošanas. Piena produkti (piens vai šķidrā piena produkti, piemēram, jogurts) samazina norfloksacīna uzsūkšanos. Tāpēc norfloksacīns jālieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc šo produktu lietošanas.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret norfloksacīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Paaugstināta jutība pret antibakteriālo līdzekļu hinolonu grupu.
* Zāles nedrīkst lietot bērni un pusaudži augšanas periodā.
* Norfloksacīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar tendinītu un/vai cīpslas plīsumu anamnēzē, kas saistīts ar hinolonu grupas antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Norflox piesardzīgi jāordinē grūtniecības laikā un barošanas ar krūti laikā.

No norfloksacīna lietošanas jāizvairās pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijušas nopietnas nevēlamas blakusparādības pēc hinolonu vai fluorhinolonu saturošu zāļu lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo pacientu ārstēšana ar norfloksacīnu jāuzsāk tikai tad, ja nav alternatīvu ārstēšanas iespēju un pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

*Ilgstošas, invaliditāti izraisošas un iespējami neatgriezeniskas nopietnas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādibas*

Ļoti retos gadījumos ziņots par ilgstošām (vairākus mēnešus vai gadus ilgām), invaliditāti izraisošām un iespējami neatgriezeniskām nopietnām nevēlamām zāļu izraisītām blakusparādībām, kas reizēm skar vairākas organisma sistēmas (skeleta-muskuļu, nervu, psihisko un sensoro), pacientiem, kuri lietojuši hinolonus vai fluorhinolonus, neatkarīgi no viņu vecuma un pirms ārstēšanas esošiem riska faktoriem. Norfloksacīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja parādās pirmie jebkādas nopietnas nevēlamas blakusparādības simptomi, un pacientiem jāiesaka sazināties ar zāļu izrakstītāju, lai saņemtu konsultāciju.

*Pediatriskā populācija*

Pētījumos ar jauniem dzīvniekiem ir novērots, ka fluorhinoloni var izsaukt deģeneratīvas izmaiņas lielajās skeleta (balsta) locītavās (artropātija). Tādēļ šo preparātu labāk neordinēt bērniem un pusaudžiem augšanas fāzē, jo nav pietiekamas pieredzes.

*Lietošana pacientiem ar epilepsiju un citiem centrālās nervu sistēmas darbības traucējumiem*

Pacientiem ar epilepsiju un smagu cerebrovaskulāro slimību, norfloksacīns jāordinē ļoti piesardzīgi, iespējamo blakusefektu dēļ.

*Tendinīts un/vai cīpslu plīsums*

Tendinīts un cīpslas plīsums (it īpaši Ahilleja cīpslas, bet ne tikai), reizēm bilaterāls var parādīties jau 48 stundu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas ar hinoloniem vai fluorhinoloniem, un par to ziņots pat vairākus mēnešus pēc ārsēšanas pārtraukšanas. Tendinīta un cīpslas plīsuma risks ir lielāks gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, pacientiem ar parenhimatozo orgānu transplantātiem un pacientiem, kuru ārstēšanā vienlaicīgi lieto kortikosteroīdus. Tāpēc jāizvairās no vienlaicīgas kortikosteroīdu lietošanas.

Parādoties pirmajām tendinīta pazīmēm (piem., sāpīgs pietūkums, iekaisums), ārstēšana ar norfloksacīnu jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana. Skartā(s) ekstremitāte(s) atbilstoši jāārstē (piem., imobilizācija). Ja parādās tendinopātijas pazīmes, kortikosteroīdus lietot nedrīkst.

*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 arī attīstīties vai pasliktināties *myasthenia gravis* simptomi. 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.

*Perifērā neiropātija*

Ir saņemti ziņojumi par sensorās vai sensormotorās polineiropātijas gadījumiem, kas izpaužas kā parestēzija, hipoestēzija, dizestēzija vai vājums pacientiem, kuri saņēm hinolonu un fluorhinolonu grupas zāles. Lai novērstu neatgriezeniska stāvokļa attīstību, pirms ārstēšanas turpināšanas pacientiem, kuri saņēm norfloksacīna terapiju, jāiesaka informēt ārstu, ja ārstēšanas laikā parādās neiropātijas simptomi, piemēram, sāpes, dedzinoša sajūta, tirpšana, nejutīgums vai nogurums (saktīt 4.8. apakšpunktu).

*Paaugstinātas jutības reakcijas*

Pacientiem, kuri ārstēšanā lietojuši hinolonus, ziņots par smagām, dažkārt arī letālām, paaugstinātas jutības (anafilaktiskām vai anafilaktoīdām) reakcijām, kas dažkārt attīstījās arī pēc pirmās devas lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). 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 4.8. apakšpunktu). Ja tiek novērotas jebkādas aknu slimības pazīmes vai simptomi (piemēram, anoreksija, dzelte, tumšs urīns, nieze vai sāpes vēderā), ārstēšana jāpārtrauc.

*Pseidomembranozs kolīts*

Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās attīstās smaga un ilgstoša caureja, tas var liecināt par ļoti reta stāvokļa - pseidomembranozā kolīta attīstību (skatīt 4.8. apakšpunktu). 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 4.8. apakšpunktu).

*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.

Lietojot lielas norfloksacīna devas (1200 – 1600 mg), attīstījās kristālūrija, urīns kļuva skābāks (pH vērtība – 7 un vairāk). Lai gan, lietojot ieteiktās pieaugušo devas, netika novērota kristālūrija, lai nodrošinātu pietiekamu hidratāciju un pieaugušajiem izvadītu vismaz 1200 – 1500 ml urīna dienā, jādzer pietiekams daudzums šķidruma. Iekšķīga norfloksacīna lietošana nav ieteicama, lai ārstētu akūtu vai hronisku komplicētu pielonefrītu

*Fotosensitivitāte*

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

*Kardiovaskulāri traucējumi*

Jāievēro piesardzība, lietojot fluorhinolonus, to vidū Norflox, pacientiem ar zināmiem QT intervāla pagarināšanās riska faktoriem, piemēram:

- iedzimts pagarināta QT intervāla sindroms,

- vienlaicīga citu zāļu lietošana, kas pagarina QT intervālu (piemēram, IA un III grupas antiaritmiski līdzekļi, tricikliski antidepresanti, makrolīdi, antipsihotiski līdzekļi),

- nekoriģēti elektrolītu līdzsvara traucējumi (piemēram, hipokaliēmija, hipomagnēmija)

- gados vecāks cilvēks (skatīt 4.2., 4.5., 4.8. un 4.9. apakšpunktus),

- sirds slimība (piemēram, sirds mazspēja, miokarda infarkts, bradikardija).

Aortas aneirisma un disekcija, un sirds vārstuļa regurgitācija/nepietiekamība

Epidemioloģiskos pētījumos ziņots par palielinātu aortas aneirismas un disekcijas risku, īpaši gados vecākiem pacientiem, un par aortas un mitrālo vārstuļu regurgitāciju pēc fluorhinolonu lietošanas. Pacientiem, kuri saņem fluorhinolonus, ziņots par aortas aneirismas un disekcijas gadījumiem, kas dažkārt komplicējas ar plīsumu (arī ar letālu iznākumu), un par kāda no sirds vārstuļiem regurgitāciju/nepietiekamību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpēc fluorhinoloni pacientiem ar aneirismas slimību vai iedzimtu sirds vārstuļa slimību ģimenes anamnēzē vai pacientiem, kuriem jau diagnosticēta aortas aneirisma un/vai aortas disekcija, vai sirds vārstuļa slimība, kā arī citu riska faktoru vai traucējumu gadījumā, kas rada noslieci

* gan uz aortas aneirismu vai disekciju, gan uz sirds vārstuļa regurgitāciju/nepietiekamību (piemēram, tādas saistaudu slimības kā Marfāna sindroms vai Ēlersa-Danlo sindroms, Tērnera sindroms, Behčeta slimība, hipertensija, reimatoīdais artrīts) vai papildus
* uz aortas aneirismu vai disekciju (piemēram, tādas asinsvadu slimības kā Takajasu arterīts vai milzšūnu arterīts, diagnosticēta ateroskleroze vai Šēgrena sindroms) vai papildus
* uz sirds vārstuļa regurgitāciju/nepietiekamību (piemēram, infekciozs endokardīts)

lietojami tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska novērtēšanas un citu ārstēšanas iespēju apsvēršanas.

Aortas aneirismas un disekcijas, kā arī to plīsuma risks var būt paaugstināts arī pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar sistēmiskas iedarbības kortikosteroīdiem.

Rodoties pēkšņām sāpēm vēderā, krūškurvī vai mugurā, pacientiem jāiesaka nekavējoties konsultēties ar ārstu neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļā.

Pacientiem jānorāda, ka akūta elpas trūkuma, pirmreizēju sirdsklauvju vai vēdera, vai apakšējo ekstremitāšu tūskas gadījumā nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības.

**Saulrieta dzeltenā FCF laka**

Satur krāsvielas saulrieta dzeltenā FCF laka (E110). Var izraisīt alerģiskas reakcijas.

**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. 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.

*Multivitamīni*

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 kofeīnu 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 varafarīna (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.

*Zāles, kas pagarina QT intervālu*

Norflox tāpat kā citi fluorhinoloni jālieto piesardzīgi pacientiem, kas saņem zāles, kuras pagarina QT intervālu (piemēram, IA un III grupas antiaritmiski līdzekļi, tricikliski antidepresanti, makrolīdi, antipsihotiski līdzekļi), skatīt 4.4. apakšpunktu.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Lietošanas drošums grūtniecības un barošanas ar krūti periodā nav pietiekoši noskaidrots. Nav

veikti adekvāti un labi kontrolēti pētījumi ar sievietēm grūtniecības laikā. Norfloksacīnu

drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja gaidāmais terapeitiskais efekts ir lielāks par

potenciālo risku auglim. (Skatīt 5.3.apakšpunktu.)

Barošana ar krūti

Nav noskaidrots, vai norfloksacīns izdalās mātes pienā. Šajā sakarībā jāpieņem lēmums,

vai turpināt barot bērnu un pārtraukt zāļu lietošanu, vai turpināt lietot zāles (jāņem vērā,

cik svarīga ir zāļu lietošana mātei) un pārtraukt barot bērnu.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Norfloksacīnam ir maza vai vidēja ietekmē uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr ļoti reti hinoloni var izraisīt krampjus, tāpēc tos neiesaka lietot pacientiem, kam anamnēzē ir krampji.

Ir ziņas, ka ļoti retos gadījumos norfloksacīns izraisa galvassāpes un reiboni, un šīs

blakusparādības var mazināt pacienta uzmanību.

Ārstam jābrīdina pacients, ka zāļu lietošanas laikā nedrīkst vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus un veikt dzīvībai bīstamus darbus, kamēr nav noskaidrots, kā zāles ietekmē spēju darboties.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Blakusparādības sagrupētas atbilstoši orgānu sistēmām izmantojot sekojošu sastopamības biežuma klasifikāciju:

Ļoti bieži (≥1/10)

Bieži (≥1/100 līdz <1/10)

Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)

Reti (≥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 | Neitropēnija  Leikopēnija  Eozinofilija |
| Retāk | Trombocitopēnija  Samazināts hematokrīta daudzums  Pagarināts tromboplastīna laiks (Quick laiks)  Hemolītiska anēmija, kas dažkārt ir saistīta ar glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes deficītu (skatīt 4.4. apakšpunktu) |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | |
| Retāk | Paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā anafilakse  Angioedēma  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 |
| Reti | Polineiropātija, tajā skaitā Gijēna – Barē (Guillain – Barre) sindroms  Krampji  Parestēzija  Kontrakcijas  Trīce un muskuļu krampji  Garšas sajūtu traucējumi (disgeizija) |
| Nav zināmi | Hipoestēzija |
| **Acu bojājumi\*** | |
| Retāk | Redzes traucējumi (neskaidra redze)  Pastiprināta asaru izdalīšanās |
| **Ausu un labirinta bojājumi\*** | |
| Retāk | Troksnis ausīs |
| **Sirds funkcijas traucējumi\*\*** | |
| Retāk | Sirdsklauves |
| Nav zināmi | Ventrikulāra aritmija, *torsades de pointes* (ziņots galvenokārt pacientiem ar pagarināta QT intervāla riska faktoriem)  Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu) |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** | |
| Bieži | Vēdera sāpes un krampji  Slikta dūša |
| Retāk | Grēmas  Caureja  Vemšana  Anoreksija  Pankreatīts |
| Reti | Pseidomembranozs kolīts (skatīt 4.4. apakšpunktu) |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | |
| Bieži | Palielināts aknu enzīmu (ALAT, ASAT) līmenis un palielināts sarmainās fosfotāzes līmenis |
| Retāk | Palielināts bilirubīna līmenis serumā  Hepatīts |
| Ļoti reti | Holestātisks hepatīts  Aknu nekroze |
| Nav zināmi | Aknu mazspēja, tajā skaitā arī ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu) |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | |
| Bieži | Izsitumi uz ādas |
| Retāk | Smagas ādas reakcijas  Eksfoliatīvs dermatīts  *Erythema multiforme*  Fotosensitivitāte  Stīvensa – Džonsona sindroms  Toksiska epidermāla nekrolīze un nieze |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi\*** | |
| Retāk | Artrīts  Mialģija  Artralģija  Tendinīts  Tendovaginīts |
| Reti | Cīpslu plīsums (Ahileja cīpslas plīsums – skatīt 4.4. apakspunktu) |
| 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 zināmi | Nieru mazspēja |
| **Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības** | |
| Retāk | Vagināla kandidoze |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā\*** | |
| Retāk | Savārgums |

\*Ļoti retos gadījumos ziņots par ilgstošām (vairākus mēnešus vai gadus ilgām), invaliditāti izraisošām un iespējami neatgriezeniskām nopietnām nevēlamām zāļu izraisītām blakusparādībām, kas reizēm skar vairākas orgānu sistēmu grupas un maņu orgānus (tai skaitā tādām reakcijām kā tendinīts, cīpslas plīsums, artralģija, sāpes ekstremitātēs, gaitas traucējumi, neiropātijas, kas saistītas ar parestēziju, depresija, nogurums, atmiņas traucējumi, miega traucējumi, kā arī dzirdes, redzes, garšas un ožas sajūtas traucējumi), pacientiem, kuri lietojuši hinolonus vai fluorhinolobus, dažos gadījumos neatkarīgi no pirms ārstēšanas esošiem riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

\*\* Pacientiem, kuri saņem fluorhinolonus, ziņots par aortas aneirismas un disekcijas gadījumiem, dažkārt ar plīsumu (arī ar letālu iznākumu) un par jebkura sirds vārstuļa regurgitāciju/nepietiekamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv/)

**4.9. Pārdozēšana**

Simptomi

Pārdozēšanas gadījumā var būt slikta dūša, vemšana, caureja, smagākos gadījumos arī

reibonis, nogurums, apziņas traucējumi un krampji.

Neabsorbētās zāles jāizvada no kuņģa, izraisot vemšanu vai izdarot kuņģa skalošanu.

Ārstēšana

Pacientiem jāsaņem simptomātiska un uzturoša terapija un pacienti rūpīgi jānovēro.

Atbilstošas diurēzes nodrošināšanai pacientam ir svarīgi saņemt daudz šķidruma.

Jānodrošina EKG kontrole, jo iespējama QT intervāla pagarināšanās.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: fluorhinoloni; ATĶ kods: J01MA06.

Darbības mehānisms

Norfloksacīna darbība pamatojas uz DNS sintēzes novēršanu baktērijas šūnā. Galvenā ietekme ir DNS fermenta girāzes (topoizomerāzes II) inhibīcija. Līdz šim veiktie pētījumi liecina, ka girāze šķeļ DNS ķēdi un pēc tam veidojas šķeltās DNS ķēdes, hinolona un girāzes komplekss. Tādējādi šā kompleksa veidošanās novērš DNS ķēdes vīšanos un maina tās raksturīgo telpisko uzbūvi. Tādējādi DNS turpmāk nespēj pareizi darboties. Nākamā stadijā DNS tiek sadalīta mazākos fragmentos. Hinolonu pretmikrobu darbība ir vairāk saistīta ar kompleksa veidošanos, nevis vienkāršu girāzes inhibīciju.

Farmakodināmiskā iedarbība

Efektivitāte galvenokārt ir atkarīga no Cmax (maksimālās koncentrācijas serumā). MIK (minimālās inhibējošās koncentrācijas) attiecība pret patogēnu un AUC (laukums zem līknes): tātad MIK attiecība pret patogēnu.

Rezistences mehānisms/mehānismi

Galvenais mehānisms, kas nosaka rezistenci pret hinoloniem, tostarp arī norfloksacīnu, ir hinolonu mērķa struktūru jeb DNS girāzi un topoizomerāzi IV kodējošo gēnu mutācijas. Citi rezistences mehānismi ir šūnu membrānu sastāvā ietilpstošo proteīnu mutācijas, kas izmaina membrānu caurlaidību un izplūdes sūkņu attīstību.

Krustota rezistence starp norfloksacīnu un strukturāli atšķirīgiem pretmikrobu līdzekļiem, piemēram, penicilīniem, cefalosporīniem, tetraciklīniem, makrolīdiem, aminociklitoliem, sulfanilamīdiem vai 2,4-diaminopirimidīniem, kā arī šo vielu kombinācijām (piemēram, ko-trimoksazolu) nepastāv.

Enterobaktēriju rezistence attīstās reti. Biežāk attīstās Pseudomonas aeruginosa un pret meticilīnu rezistento stafilokoku celmu rezistence.

Koncentrācijas robežvērtības

EUCAST ieteiktās klīniskās MIK robežvērtības, kas atdala jutīgos (J) un rezistentos (R) patogēnus, ir šādas:

- Enterobacteriaceae: J < 0,5 μg/ml, R > 1 μg/ml

- Neisseria gonorrhoeae un citu sugu MIK nav definēta.

Jutība

Atsevišķu sugu rezistence var atšķirties ģeogrāfiski un laika gaitā, tādēļ ir vēlama vietējā informācija par rezistenci, īpaši ārstējot smagas infekcijas. Turpmāk sniegtā informācija ir tikai aptuveni norādījumi par to, vai attiecīgie mikroorganismi būs vai nebūs jutīgi pret norfloksacīnu.

|  |
| --- |
| **Sugas, kas parasti ir jutīgas** |
| Gramnegatīvie aerobie mikroorganismi |
| Aeromonas hydrophilia |
| Proteus vulgaris |
| Providencia rettgeri |
| Salmonella sugas |
| Shigella sugas |
| **Sugas, kuru iegūtā rezistence var radīt grūtības** |
| Grampozitīvie aerobie mikroorganismi |
| Enterococcus faecalis |
| Staphylococcus aureus (tostarp arī penicilīnāzi sintezējošie celmi) |
| Staphylococcus epidermidis |
| Staphylococcus saprophyticus |
| Streptococcus agalactiae |
| Gramnegatīvie aerobie mikroorganismi |
| Citrobacter freundii |
| Enterobacter aerogenes |
| Enterobacter cloacae |
| Escherichia coli |
| Klebsiella oxytoca |
| Klebsiella pneumoniae |
| Morganella morganii |
| Proteus mirabilis |
| Providencia stuartii |
| Pseudomonas aeruginosa |
| Serratia marcescens |

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Ievadot perorāli, norfloksacīns ātri uzsūcas. Uzsūkšanās ir ātra pēc vienreizējas 200 mg, 400 mg un 800 mg devu ievadīšanas. Pēc attiecīgo devu ievadīšanas maksimālā koncentrācija plazmā 0,8, 1,5 un 2,4 g/ml tiek sasniegta pēc, apmēram, vienas stundas.

Ēdiena un piena produktu ietekmē uzsūkšanās var pavājināties.

Izkliede

Aptuveni 14 % norfloksacīna saistās ar plazmas olbaltumiem.

Norfloksacīna koncentrācija dažādos audos:

|  |  |
| --- | --- |
| **Audi vai šķidrumi** | **Koncentrācija** |
| Nieru parenhīma  Prostata  Urīnpūšļa sieniņa  Sperma  Sēklinieki  Dzemde/dzemdes kakls  Olnīcas  Maksts  Žults | 7,3 µg/g  2,5 µg/g  3,0 µg/g  2,7 µg/ml  1,6 µg/g  3,0 µg/g  1,9 µg/g  4,3 µg/g  6,9 µg/ml |

Ieņemot 400 mg divas reizes dienā koncentrācija nierēs ir ievērojami lielāka, līdz 3,9 – 16,2 mg/g (100 līdz 300 reizes) nekā asinīs. Maksimālā koncentrācija urīnā pēc 400 mg sasniedz aptuveni 478 mg/l pēc 2 stundām; koncentrācija prostatā 1,6 ± 0,4 μg / g (diapazons: <0,25-4,65) ir zemāka, nekā iepriekšminētais līmenis asinīs. Norfloksacīna zarnu un žultsceļu koncentrācija ir attiecīgi 0,15 – 4,5 mg/kg un 0,4 – 4 mg/kg, kas ir lielāka par asins līmeni. Augsta koncentrācija konstatēta aknās.

Koncentrācija makstī un dzemdē pēc vienas 400 mg devas ir 2 – 3 reizes lielāka par koncentrāciju asinīs. Koncentrācija krēpās, olnīcās un žultspūšļa sienā bija līdzīga vai nedaudz zemāka par koncentrāciju asinīs.

Maksimālā norfloksacīna koncentrācija urīnā ir apmēram 100 reizes lielāka nekā MIC90 lielākai daļai patogēnu, kas izraisa urīnceļu infekcijas. Arī izkārnījumos koncentrācija ievērojami parsniedz daudzu zarnu patogēnu MIC90.

Biotransformācija

Laboratorijā dzīvniekiem un cilvēkiem norfloksacīns tiek metabolizēts tikai nelielos daudzumos. Cilvēkiem 80% norfloksacīna izdalās neizmainītā veidā. Norfloksacīns metabolizējās aknās, piemēram, pēdējā slāpekļa piperazīna gredzenā.

Galvenais metabolīts ir okso atvasinājums.

Eliminācija

Norfloksacīna plazmas eliminācijas pusperiods ir 3–4 stundas. Norfloksacīns izdalās ar urīnu, žulti un izkārnījumiem. Pēc iekšķīgas 100 – 800 mg devas ievadīšanas 33 – 39% no ievadītās devas izdalās ar urīnu 24 stundu laikā. Pēc lielākas devas (1600 mg) ievadīšanas 47,8% sasniedz urīnu, no kuriem mazāk par 10% ir metabolizētās zāles.

Norfloksacīns tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas veidā.

Norfloksacīns tiek izvadīt arī ar žulti.

Apmēram 29% perorālās devas izdalās ar izkārnījumiem.

Noturīga norfloksacīna koncentrācija tiek sasniegta divās dienās. Veseliem, gados vecākiem brīvprātīgiem (65 – 75 gadi ar normālām, vecumam atbilstošām funkcijām) norfloksacīns izdalījās lēnāk, sakarā ar nedaudz pazemināto nieru funkciju. Zāļu uzsūkšanās šķita neietekmēta. Tomēr, norfloksacīna plazmas eliminācijas pusperiods šiem gados vecākajiem cilvēkiem bija 4 stundas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu lielāku kā 30 ml/min/1,7 m³ norfloksacīna izkliede bija tāda pati kā veseliem brīvprātīgajiem. Pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss bija vienāds vai mazāks ne kā 30 ml/min/1,37 m³, norfloksacīna nieru eliminācija pazeminājās, un tādā veidā seruma pusperiods tika sasniegts 6,5 stundās. Zāļu uzsūkšanās šķita neietekmēta, pazeminoties nieru darbībai.

Nieru mazspējas gadījumā, norfloksacīna farmakokinētika ir atkarīga bojājuma pakāpe. Neskatoties uz farmakokinētikas izmaiņām, piemēram, ilgāku laika period līdz maksimālai koncentrācijai, pagarinātu bioloģisko pusperiodu un pagarinātu ekskrēciju, norfloksacīna koncentrācija urīnā ir liela, kas ļauj efektīvi ārstēt infekcijas.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Nav datu, kas liecinātu par norfloksacīna akūtu toksicitāti.

Pēc ilgstošas norfloksacīna 60 mg/kg devu ievadīšanas 3–5 mēnešus veciem suņiem novēroti artikulārā skrimšļa neatgriezeniski bojājumi un kroplības klīniskās pazīmes.

Kristalūrija bija par cēloni urīnceļu nosprostojumam žurkām un suņiem, lietojot mērenas vai augstas devas, ja urīna pH 6,0 vai augstāks.

Dominējošā letālā testa pētījumos ar pelēm vai Ķīnas kāmju fibroblastiem, vai Āmes testā nenovēroja mutagēnu darbību.

Nav liecību, ka norfloksacīns teratogēni iedarbībojas uz nelieliem dzīvniekiem vai pērtiķiem. Visos *in vivo* un *in vitro* mutagenitātes testos ir bijis negatīvs, nedēļu ilgs mēģinājums DNS atjaunošanas testa pavājināšanā.

Nav konstatēta karcinogēna iedarbība 19 mēnešus ilgā eksperimentā, ilgstoši ievadot norfloksacīnu.

DNS sintēzes inhibīcija baktērijās un nedēļu ilga DNS atjaunošanās pavājināšanās ir konstatēta žurku šūnu testos attiecībā uz norfloksacīna potenciālo fetotoksicitāti preklīniskā un agrīnās klīniskās lietošanas fāzēs. Nav attiecīgu datu, izņemot liecības par pētījumiem ar grūsniem trušiem.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Talks

Magnija stearāts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Hipromeloze

Propilēnglikols

Titāna dioksīds (E 171)

Krāsviela saulrieta dzeltenā FCF laka (E 110)

**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**

10 apvalkotās tabletes PVH/Al blisterī. Kartona kastītē iepakots pa 1 blisterim.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

SIA “Unifarma”

Vangažu iela 23,

Rīga, LV-1024,

Latvija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

01-0218

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 9. maijs

Pedējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 17. novembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

03/2021