

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GYRABLOCK 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg norfloxacinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Popis přípravku: žluté oválné bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně, 14x8 mm.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Norfloxacin je indikován k léčbě následujících infekcí vyvolaných citlivými kmeny mikroorganismů (viz bod 5.1.):

- nekomplikovaná akutní cystitida

U nekomplikované cystitidy má být přípravek GYRABLOCK použit pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.

- chronická bakteriální prostatitida

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Indikace	Tablety	Trvání léčby
Léčba	Denní dávka	
Nekomplikovaná akutní cystitida	2 x 400 mg	3 až 5 dnů
Chronická bakteriální prostatitida	2 x 400 mg	4 až 6 týdnů

Pediatrická populace

Přípravek GYRABLOCK je kontraindikován u dětí a dospívajících v období růstu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu pod 0,33 ml/s (20 ml/min) nebo s hladinou kreatininu v séru vyšší než 400 mmol/l (4,5 mg/100 ml) je nutné snížit dávkování. Dávka se sníží o polovinu nebo se interval mezi obvyklými dávkami zdvojnásobí. Pacientům na hemodialýze, jejichž diuréza je zachována, se podávají

poloviční dávky. Nemocným na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD) se aplikuje stejná dávka jako pacientům s normálními renálními funkcemi.

Způsob podání

GYRABLOCK lze užívat nalačno i během jídla.

Během léčby má být zachována normální diuréza.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- těhotenství a kojení,
- děti a dospívající v období růstu (z důvodu chybějících zkušeností s používáním v této věkové kategorii, a protože nelze vyloučit možnost poškození kloubních chrupavek),
- pacienti s tendinitidou a/nebo rupturou šlach související s podáváním fluorochinolonů v anamnéze (viz body 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Norfloxacin se nemá používat u pacientů, u nichž se v minulosti při použití přípravků obsahujících chinolon nebo fluorochinolon vyskytly závažné nežádoucí účinky (viz bod 4.8). Léčba norfloxacinem má být u těchto pacientů zahájena pouze tehdy, pokud neexistují žádné jiné možnosti léčby a po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika (viz také bod 4.3).

Norfloxacin má být podáván s opatrností u pacientů s poruchami CNS v anamnéze (zvláště pacientům s epilepsií a v jiných případech, kdy je možná predispozice záchvatů).

Pacienti se mají během léčby vyvarovat pobytu na přímém slunci. Jestliže se vyskytne hypersenzitivita na světlo, léčba má být přerušena.

Pokud dojde ke zhoršení zraku nebo jakémukoli vlivu na oči, je nezbytné okamžitě konzultovat s očním lékařem.

Pacienti v průběhu léčby mají být dostatečně hydratováni. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba upravit dávkování.

Dysglykemie

Stejně jako u všech chinolonů byly hlášeny poruchy glykemie zahrnující hypoglykemii i hyperglykemii (viz bod 4.8), obvykle u pacientů s diabetem mellitem, kteří jsou souběžně léčeni perorálním hypoglykemikem (např. glibenklamidem) nebo inzulinem. Byly hlášeny případy hypoglykemického kómatu. U pacientů s diabetem mellitem se doporučuje pečlivé sledování glykemie.

Dlouhotrvající, zneschopňující a potenciálně ireverzibilní závažné nežádoucí účinky léčiva

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly bez ohledu na jejich věk a preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácně případy dlouhotrvajících (měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících různé, někdy vícečetné tělesné systémy (muskuloskeletální, nervový, psychiatrický a senzorický). Léčba norfloxacinem má být okamžitě ukončena při prvních známkách nebo příznacích jakéhokoli závažného nežádoucího účinku a pacienty je třeba informovat, že mají kontaktovat lékaře, který jim přípravek předepsal.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony, byly hlášeny případy senzorické nebo senzomotorické polyneuropatie, vedoucí k parestézii, hypestézii, dysestézii nebo slabosti. Pacienti léčení norfloxacinem, mají být poučeni, aby před pokračováním léčby informovali svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou symptomy neuropatie, jako jsou bolest, pálení, brnění, necitlivost nebo slabost, aby se tak předešlo vzniku potenciálně ireverzibilního stavu (viz bod 4.8).

Tendinitida a ruptura šlachy

Tendinitida a ruptura šlachy (zejména, ale nejen Achillovy šlachy), někdy bilaterální, se mohou objevit již do 48 hodin od zahájení léčby chinolony a fluorochinolony; jejich výskyt byl hlášen dokonce až několik měsíců po ukončení léčby. Riziko tendinitidy a ruptury šlachy se zvyšuje u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů po transplantaci solidních orgánů a u pacientů léčených současně kortikosteroidy. Z toho důvodu je třeba se souběžnému podávání kortikosteroidů vyhnout.

Při prvních známkách tendinitidy (např. bolestivý otok, zánět) je nutné léčbu norfloxacinem ukončit a zvážit jiné možnosti léčby. Postiženou končetinu (končetiny) je třeba náležitě ošetřit (např. imobilizací). Pokud se vyskytnou známky tendinopatie, kortikosteroidy se nemají používat.

Aneurysma a disekce aorty a regurgitace/nedomykavost srdečních chlopní

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko aneurysmatu a disekce aorty, zejména u starších pacientů, a aortální a mitrální regurgitace po podání fluorochinolonů. U pacientů léčených fluorochinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.8).

Fluorochinolony se proto mají používat až po pečlivém vyhodnocení přínosů a rizik a po zvážení dalších možností léčby u pacientů s výskytem aneurysmatu aorty v rodinné anamnéze nebo s kongenitálním onemocněním srdečních chlopní nebo u pacientů, u nichž byly diagnostikovány preexistující aneurysma a/nebo disekce aorty nebo onemocnění srdečních chlopní nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory či predispozicemi:

- jak k aneurysmatu a disekci aorty, tak k regurgitaci/nedomykavosti srdečních chlopní (např. onemocnění pojivové tkáně, jako je Marfanův syndrom nebo Ehlersův-Danlosův syndrom, Turnerův syndrom, Behçetův syndrom, hypertenze, revmatoidní artritida) nebo dále
- k aneurysmatu a disekci aorty (např. cévních onemocnění, jako je Takayasuova arteriitida nebo obrovskobuněčná arteriitida, nebo zjištěná ateroskleróza či Sjögrenův syndrom) nebo dále
- k regurgitaci/nedomykavosti srdečních chlopní (např. infekční endokarditida).

Riziko aneurysmatu a disekce aorty a její ruptury může být zvýšené také u pacientů, kteří jsou současně léčeni systémovými kortikosteroidy.

V případě náhlé bolesti v oblasti břicha, hrudníku nebo zad se pacientům doporučuje, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Pacienty je třeba informovat, že v případě akutní dušnosti, nově vzniklých srdečních palpitací nebo zvětšení objemu břicha nebo rozvoje otoků dolních končetin mají ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Srdeční poruchy

Opatrnost je nutná při užívání fluorochinolonů, včetně norfloxacinu, u pacientů se známými rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako jsou např.:

- vrozený prodloužený QT interval
- současné užívání léčivých přípravků, u kterých je známo, že prodlužují QT interval (např. antiarytmika IA a III třídy, tricyklická antidepresiva, makrolidy, antipsychotika)
- nekorigovaná elektrolytová dysbalance (např. hypokalemie, hypomagnesemie)
- onemocnění srdce (např. srdeční selhání, infarkt myokardu, bradykardie)

Starší pacienti a ženy mohou být citlivější na účinky léků prodlužujících QT interval. Proto je v těchto populacích třeba opatrnosti při používání fluorochinolonů, včetně norfloxacinu (viz body 4.2, 4.5, 4.8 a 4.9).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval: GYRABLOCK, stejně jako ostatní fluorochinolony, musí být užíván s opatrností u pacientů užívajících léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval (např. antiarytmika IA a III třídy, tricyklická antidepresiva, makrolidy a antipsychotika, viz bod 4.4).

Probenecid: Snižuje vylučování norfloxacinu močí, ale nemá vliv na jeho koncentraci v séru.

Norfloxacin inhibuje CYP 1A2, což může vést k interakcím s jinými léky, které jsou metabolizovány tímto enzymem (jako jsou theofylin, klozapin, olanzapin, rasagilin, ropinirol, takrin, tizanidin, kofein).

Theofylin, cyklosporin: Během společného podávání norfloxacinu s theofylinem a cyklosporinem norfloxacin způsobuje zvýšení plasmatických hladin těchto léčiv, proto se doporučuje měření jejich koncentrací v séru.

Kofein: Bylo prokázáno, že metabolismus kofeinu je inhibován chinolony a také norfloxacinem. To může vést k opožděné eliminaci a prodlouženému plazmatickému poločasu kofeinu. Během léčby norfloxacinem je proto potřeba, pokud je to možné, vyhnout se požití léků obsahujících kofein (např. určitá analgetika).

Warfarin: Současné podávání norfloxacinu s perorálními antikoagulancii (warfarin) zvyšuje jejich terapeutický účinek. V průběhu léčby norfloxacinem se prodlužuje doba krevní srážlivosti, proto je v případě operačního zákroku třeba kontrola krevní srážlivosti.

Didanosin se nemá podávat současně s norfloxacinem nebo během dvou hodin před nebo po podání norfloxacinu, protože ovlivňuje jeho absorpci a způsobuje nižší hladiny norfloxacinu v séru a moči.

Mléko a jogurt (mléčné tekuté výrobky), antacida a sukralfát snižují absorpci norfloxacinu. GYRABLOCK proto má být užíván 1 hodinu před nebo 2 hodiny po požití mléčného výrobku.

Pokud je norfloxacin užíván současně s léky obsahujícími železo, hliník, bismut, hořčík, vápník nebo zinek, tvoří se komplexy (chinolon – kov), které nejsou absorbovány. Pacienti mají užívat antacida, sukralfáty a léky obsahující tyto prvky 2 hodiny po užití přípravku GYRABLOCK.

Fenbufen: Podle studií na zvířatech může současné podávání chinolonů a fenbufenu vyvolat záchvaty. Proto je třeba se současnému podávání chinolonů a fenbufenu vyhnout.

Současné užívání chinolonů a kortikosteroidů zvyšuje riziko vzniku zánětu šlach nebo jejich ruptury.

Byl hlášen zvýšený účinek antidiabetik (deriváty sulfonylurey) při současném užívání s norfloxacinem.

Při současném užívání norfloxacinu a nitrofurantoinu je účinek obou přípravků snížený.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Existují omezené údaje o použití léku během těhotenství. Norfloxacin přechází do pupeční krve a plodové vody. Studie teratogenity u myši nezaznamenaly žádné účinky, ale u králíků a opic vedly vysoké dávky norfloxacinu ke zvýšení embryoletalit (viz bod 5.3.)

Bylo experimentálně zjištěno riziko poškození zatížených chrupavek v rostoucím organismu v důsledku používání fluorochinolonů, proto nesmí být norfloxacin podáván těhotným ženám (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Je známo, že jiná antibiotika ze skupiny fluorochinolonů jsou vylučována do mateřského mléka. Z důvodu chybějících údajů u člověka a kvůli experimentálně zjištěnému riziku poškození zatížených chrupavek v rostoucím organismu v důsledku používání fluorochinolonů, nesmí být norfloxacin podáván kojícím ženám (viz body 4.3 a 5.3). Proto má být během léčby rozhodnuto o přerušení podání antibiotika nebo přerušení kojení, v závislosti na důležitosti léčby pro matku.

Fertilita

Norfloxacin neovlivnil fertilitu samců ani samic myši (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Chinolony mohou vzácně způsobovat křeče, a proto nemají být podávány pacientům s křečemi v anamnéze. Nežádoucí účinky přípravku GYRABLOCK, jako je bolest hlavy nebo závratě, se vyskytují velmi vzácně, ale mohou snížit bdělost, zvláště pokud pacient užívá GYRABLOCK společně s alkoholem. Lékaři a lékárníci mají varovat své pacienty, aby neřídili, neobsluhovali stroje a neprovozovali jiné nebezpečné aktivity, dokud nezjistí, jak reagují na léčbu.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout během léčby přípravkem GYRABLOCK, jsou tříděny do následujících skupin dle frekvence:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		eozinofilie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, prodloužení protrombinového času	hemolytická anémie*		
Poruchy imunitního systému			anafylaktické/ anafylaktoidní reakce		hyper-senzitivní reakce (kopřivka, vyrážka, pruritus)
Poruchy metabolismu a výživy					hypoglykemické kóma (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy**			změny nálady, deprese, pocit úzkosti, nervozita, podrážděnost, euforie, dezorientace, halucinace, zmatenost, psychické poruchy a psychotické reakce		
Poruchy nervového systému*		bolest hlavy, závratě, ospalost	parestezie, insomnie poruchy spánku, polyneuropatie včetně syndromu Guillain-Barré		

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
			a záchvaty křečí, možné zhoršení myasthenia gravis (viz bod 4.4)		
Poruchy oka**			poruchy zraku, zvýšené slzení		
Poruchy ucha a labyrintu**			tinitus		
Srdeční poruchy***					tachykardie, komorová arytmie a torsade de pointes (hlášeny především u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu), prodloužení QT intervalu na EKG (viz body 4.4 a 4.9)
Cévní poruchy***			petechie a hemoragické bulvy/papuly s vaskulitidou		
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha a křeče, pálení žáhy, průjem, nauzea	zvracení, ztráta chuti k jídlu, pseudomembranózní kolitida, pankreatitida		
Poruchy jater a žlučových cest	cholestatická hepatitida, hepatitida				ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka	kožní reakce, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), erythema multiforme (Stevens-Johnsonův syndrom), fotosenzitivita (viz bod 4.4), pruritus		

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
			a kopřivka, angioedém		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**	rhabdo- myolýza		tendinitida, tendosynovitida, bolest svalů a/nebo kloubů, zánět kloubů	ruptura šlach (např. Achillovy šlachy), obvykle v kombinaci s jinými poškozujícími faktory	
Poruchy ledvin a močových cest		krystalurie	intersticiální nephritida		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			vaginální kandidóza		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**			únava		
Vyšetření		zvýšení hodnot aminotransferáz, alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy (LDH), snížené hladiny hematokritu	zvýšení hodnot urey a sérového kreatininu		

* Někdy spojená s nedostatkem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy.

** V souvislosti s podáváním chinolonů a fluoroquinolonů byly v některých případech bez ohledu na preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácné případy dlouhotrvajících (až měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících několik, někdy vícečetných tříd orgánových systémů a smyslů (včetně účinků, jako jsou tendinitida, ruptura šlachy, artralgie, bolest končetin, poruchy chůze, neuropatie spojené s parestezií a neuralgií, únava, psychiatrické příznaky (včetně poruch spánku, úzkosti, panických atak, deprese a sebevražedných myšlenek), poruchy paměti a koncentrace, a poruchy sluchu, zraku, chuti a čichu) (viz bod 4.4).

*** U pacientů léčených fluoroquinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/ nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.4).

Fotosenzitivita byla pozorována u pacientů, kteří byli během probíhající léčby léky podobnými chinolonům ve velké míře vystaveni slunečnímu záření nebo záření v soláriích (fototoxické reakce, fotosenzitizace s puchýřky, zarudnutí, otok a změna zabarvení) (viz bod 4.4).

Pokud se vyskytnou závažné nežádoucí účinky, má být léčba přerušena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování může vyvolat zejména nauzeu, zvracení, průjem, v závažnějších případech také závrať, únavu, zmatenost a křeče.

Po požití velkého množství tablet se doporučuje výplach žaludku při sledování pacienta a symptomatické léčbě, pokud je třeba.

Léčba

V případě předávkování má být zahájena symptomatická léčba. Z důvodu možného prodloužení QT intervalu má být provedeno monitorování EKG.

Dostatečná hydratace pacienta je důležitá pro zajištění adekvátní diurézy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: fluorochinolony, ATC kód: J01MA06

Mechanismus účinku

Antibakteriální účinnost norfloxacinu je založena na inhibici syntézy DNA bakteriální buňky. Hlavním účinkem je inhibice enzymu DNA gyrázy (topoizomerázy II) a topoizomerázy IV.

Vztah farmakodynamiky a farmakokinetiky

Účinnost závisí hlavně na poměru C_{max} (maximální sérová koncentrace): MIC (minimální inhibiční koncentrace) patogenu a na poměru AUC (plocha pod křivkou): MIC patogenu.

Mechanismus vzniku rezistence

Rezistence na norfloxacin může vznikat následujícími mechanismy:

- Modifikace cílových struktur: Hlavním mechanismem rezistence na norfloxacin a další fluorochinolony je změna topoizomerázy II a IV v důsledku mutace.
- Další mechanismy rezistence vedou ke snížení koncentrace fluorochinolonů v místě působení. V důsledku snížené penetrace do bakteriální buňky, která je způsobena sníženou tvorbou porinů nebo zvýšením efluxu z buňky pomocí efluxních pump.
- Přenositelná, plazmidem kódovaná rezistence byla prokázána u bakterií *Escherichia coli* a *Klebsiella spp.*

Mezi norfloxaciem a ostatními fluorochinolony existuje částečná nebo úplná zkřížená rezistence.

Hraniční hodnoty

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) norfloxacinu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Citlivost

Prevalence rezistence vybraných druhů se může lišit geograficky a časově. Je proto vhodná informace o lokální rezistenci, zejména pokud se jedná o zajištění odpovídající léčby závažných infekcí. Pokud jsou na základě situace v lokální rezistenci pochybnosti o účinnosti norfloxacinu, je třeba požádat o radu experta.

Běžně citlivé druhy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enteritidis (enteritis salmonella)</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
Druhy, u nichž získaná rezistence může být problém
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicilin)
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Přirozeně rezistentní organismy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentní na methicilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobní mikroorganismy
<i>Clostridium difficile</i>
Ostatní mikroorganismy
<i>Chlamydia trachomatis</i>

<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° V době zveřejnění tabulky nebyly k dispozici žádné aktuální údaje. Citlivost se předpokládá v primární literatuře, standardních pracích a doporučeních k terapii

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Norfloxacin se rychle absorbuje z gastrointestinálního traktu. Maximálních plasmatických koncentrací je dosaženo za 1 až 2 hodiny po perorálním podání. Absorpce z gastrointestinálního traktu je nekompletní a dosahuje 30–40 % perorálně podané dávky. Ustáleného stavu je dosaženo po 2 dnech.

Distribuce

Přibližně 15 % norfloxacinu se váže na plasmatické proteiny. Nízká vazba na proteiny umožňuje dobrý a rychlý průnik léčiva do tkání a tělních tekutin.

Koncentrace norfloxacinu v různých tkáních:

Tkáň, tělní tekutina	Koncentrace
Renální parenchym	7,3 µg/g
Prostata	2,5 µg/g
Stěna močového měchýře	3,0 µg/g
Ejakulát	2,7 µg/ml
Varlata	1,6 µg/g
Uterus, cervix	3,0 µg/g
Ovaria	1,9 µg/g
Pochva	4,3 µg/g
Žluč	6,9 µg/ml

Perorálně podaný norfloxacin (50 mg/kg) přestupuje placentární bariérou a koncentrace léčiva v tkáních plodu dosahuje 10 % koncentrace v séru matky.

Po aplikaci dávky 400 mg dvakrát denně dosahují koncentrace v tkáni ledvin hodnot mezi 3,9 až 16,2 µg/g. Tyto koncentrace výrazně převyšují koncentrace léčiva v séru (100 až 300krát). Maximální koncentrace v moči po podání jedné dávky 400 mg se objevují po 2 hodinách a dosahují hodnot 478 mg/l; koncentrace v prostatě jsou nižší (0,7–4,7 µg/g), nicméně překračují koncentrace v séru. Koncentrace norfloxacinu ve žluči dosahují 0,15 až 4,5 µg/g a ve žlučovodech 0,4 až 4 µg/g a jsou 3 až 7krát vyšší než koncentrace v séru. Vysoké koncentrace byly rovněž pozorovány v játrech. Koncentrace v pochvě a v děloze jsou po podání jedné dávky 400 mg 2 až 3krát vyšší než koncentrace v séru. Koncentrace zjištěné ve slinách, tonzylách, vaječnících a stěně žlučníku jsou podobné nebo mírně nižší než koncentrace v séru.

Maximální koncentrace norfloxacinu v moči jsou přibližně 100krát vyšší než MIC₉₀ pro většinu patogenů způsobujících infekce močových cest. Podobně koncentrace ve stolici významně překračují hodnoty MIC₉₀ pro mnoho střevních patogenů.

Biotransformace

Norfloxacin je v těle laboratorních zvířat a člověka metabolizován pouze částečně. U člověka se 80 % norfloxacinu eliminuje v původní formě. Biotransformace probíhá v játrech, kde dochází k modifikaci na terminálním dusíku piperazinového prstence. Hlavním metabolitem je oxoderivát. Ostatní

metabolity, jako například amino-, acetyl-, formyl- a 2-aminoethylamino- deriváty chinolonového prstence se u člověka objevují v malých množstvích.

Eliminace

Norfloxacin je vylučován močí, žlučí a stolicí. Jeho biologický poločas je 3 až 4 hodiny. Po aplikaci perorální dávky 100 až 800 mg se za 24 hodin 33 až 39 % dávky vyloučí močí. U vyšší dávky (1 600 mg) se vyloučí močí 47,8 % podaného množství, 5 až 8 % v podobě metabolizovaného léčiva.

Porucha funkce ledvin

Renální vylučování probíhá prostřednictvím glomerulární filtrace a tubulární sekrece. V menší míře je norfloxacin vylučován také žlučí (2 až 3 %).

30 % perorálně podané dávky se vyloučí stolicí.

U pacientů s poruchou funkcí ledvin se farmakokinetika norfloxacinu mění podle míry postižení. Bez ohledu na farmakokinetické změny (například prodloužení doby do dosažení maximálních koncentrací léčiva v séru, prodloužený biologický poločas a zhoršené vylučování) jsou koncentrace norfloxacinu v močových cestách dostatečně vysoké na to, aby umožnily efektivní léčbu infekčních procesů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Stejně jako jiné chinolony vyvolal i norfloxacin u mladých zvířat artropatii. Norfloxacin podávaný perorálně mladým potkanům způsobil léze kloubních chrupavek u 10 % samců. Takovéto změny nebyly u samic zjištěny ani při dvojnásobně vyšší dávce.

Plasmatické hladiny u zvířat po podání dávek poškozujících klouby byly mnohem vyšší než odpovídající hladiny u dětí.

Toxikologické studie ukázaly nízkou toxicitu po jednorázovém i po opakovaném podání. U potkanů a psů se po vysokých dávkách norfloxacinu vyskytla krystalurie. Výsledky studií s opakovanými dávkami norfloxacinu podávaným ve vysokých dávkách naznačují, že možným cílovým orgánem toxického působení jsou ledviny.

Studie fertility a teratogenity u myši nezaznamenaly žádné účinky, ale u králíků a opic vedly vysoké dávky norfloxacinu ke zvýšení embryoletality.

V dlouhodobých studiích na myších a potkanech, kteří dostávali norfloxacin v dávce 8 až 9krát vyšší než obvyklé dávky u člověka, nebyl nalezen žádný důkaz karcinogenity.

Norfloxacin byl testován na mutagenitu v několika studiích *in vitro* a *in vivo* s negativním výsledkem. Možnost genotoxického potenciálu byla detekována kometovým testem a mikronukleovým testem.

Mírná, ale přechodná a reverzibilní, fototoxicita byla pozorována u myši.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy

Povidon

Mikrokrystalická celulóza

Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa

Oxid titaničitý

Makrogol 400

Hlinitý lak chinolinové žluti

Makrogol 6000

6.2 Inkompability

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v dobře uzavřeném původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení 14, 30 a 50 tablet

Šedá nádobka z plastické hmoty (PP) s bílým bezpečnostním uzávěrem (PE), krabička

Balení 100, 500 a 1000 tablet

Šedá nádobka z plastické hmoty (PP) s bílým bezpečnostním uzávěrem (PE)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/563/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 9. 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 8. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 2. 2025