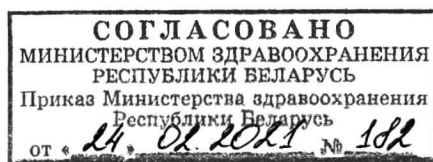


Министерство здравоохранения Республики Беларусь



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
(информация для специалиста)

**НОРФЛОКСАЦИН 200 мг и 400 мг,
таблетки, покрытые оболочкой**

Регистрационное удостоверение:

Торговое непатентованное название: Норфлоксацин

Международное непатентованное название: Norfloxacin

Химическое название: 1-Этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота (и в виде гидрохлорида).

Описание

Таблетки голубого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой.

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество: норфлоксацин 200 мг или 400 мг.

Вспомогательные вещества:

Таблетки 200 мг: кальция фосфат двухосновной, кукурузный крахмал, лактоза моногидрат, желатин, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят.

Таблетки 400 мг: кальция фосфат двухосновной, кукурузный крахмал, лактоза моногидрат, желатин, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия кроскармеллоза.

Оболочка: пропиленгликоль, Санкоат бриллиантовый голубой (гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид, тальк, полиэтиленгликоль 400, бриллиантовый голубой (Е 133)).

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Фторхинолоны. Код АТС J01MA06.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ингибирует бактериальную ДНК-гиразу, обеспечивающую суперспирализацию и стабильность ДНК, нарушает синтез белков и приводит к гибели микроорганизмов.

Активен в отношении следующих штаммов микроорганизмов:

Аэробные грамм-положительные микроорганизмы

Staphylococcus saprophyticus

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus agalactiae

Аэробные грамм-отрицательные микроорганизмы

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Proteus vulgaris

Salmonella enterica

Serratia marcescens

Микроорганизмы, которые могут приобретать резистентность:

Аэробные грамм-положительные микроорганизмы

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (метицилин чувствительный)

Аэробные грамм-отрицательные микроорганизмы

Campylobacter jejuni

Citrobacter freundii

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Штаммы резистентных микроорганизмов:

Аэробные грамм-положительные микроорганизмы

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus (метицилин резистентный)

Streptococcus agalactiae

Аэробные грамм-отрицательные микроорганизмы

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробные микроорганизмы

Clostridium difficile

Другие микроорганизмы

Chlamidia trachomatis

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

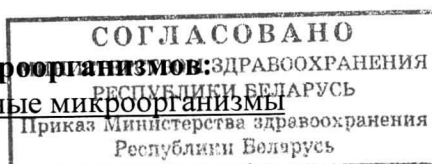
Норфлоксацин, как правило, не активен в отношении облигатных анаэробов. Норфлоксацин не активен против *Treponema pallidum*.

Фармакокинетика

Норфлоксацин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте после перорального приема, абсолютная биодоступность лекарственного средства составляет 30-40%. Абсорбция происходит быстро после приема дозы 200 мг, 400 мг и 800 мг. Средние пиковые концентрации лекарственного средства в сыворотке и плазме (0,8; 1,5 и 2,4 мкг/мл соответственно) достигаются примерно через час после приема лекарственного средства. Присутствие пищевых и/или молочных продуктов может снизить степень абсорбции. Эффективный период полувыведения норфлоксацина из сыворотки и плазмы составляет 3-4 часа. Статичная концентрация норфлоксацина достигается в течение двух дней приема лекарственного средства. Норфлоксацин в незначительной степени метаболизируется в печени.

У здоровых пожилых добровольцев (в возрасте 65-75 лет с нормальной функцией почек для их возраста) норфлоксацин выводился медленнее по причине небольшого снижения почечной функции. После одной дозы 400 мг норфлоксацина среднее ($\pm$ стандартное отклонение) AUC и *C_{max}* у здоровых пожилых добровольцев составило 9,8 (2,83) мкг*ч/мл и 2,02 (0,77) мкг/мл соответственно. Степень системного воздействия была несколько выше, чем у молодых взрослых добровольцев (AUC 6,4 мкг*ч/мл и *C_{max}* 1,5 мкг/мл). Степень абсорбции лекарственного средства оказалась одинаковой. Однако эффективный период полувыведения норфлоксацина у этих пожилых добровольцев составил 4 ч. Информации об аккумуляции норфлоксацина в организме пациентов пожилого возраста при повторном приеме лекарственного средства не отмечено. При этом корректировка дозировки только в зависимости от возраста не требуется. У пожилых пациентов со сниженной функцией почек доза должна быть скорректирована, как и для других пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение норфлоксацина у пациентов с уровнем клиренса креатинина более



30 мл/мин/1,73 м² аналогично распределению у здоровых добровольцев. У пациентов с уровнем клиренса креатинина, равным или менее 30 мл/мин/1,73 м², почечное выведение норфлоксацина уменьшается таким образом, что эффективный период полувыведения из сыворотки крови составляет, в среднем, 6,5 часов при клиренсе креатинина 29-10 мл/мин/1,73 м² и 7,6 часа при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин/1,73 м². У таких пациентов необходимо производить коррекцию дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). Степень абсорбции лекарственного средства, по всей видимости, не зависит от снижения функции почек. После однократной 400 мг дозы норфлоксацина средние значения противомикробного действия составили 278, 773 и 82 мкг норфлоксацина / г фекалий после 12, 24 и 48 часов соответственно. Почечная экскреция происходит путём как клубочковой' фильтрации, так и канальцевой секреции, о чем свидетельствует высокий уровень почечного клиренса (приблиз. 275 мл/мин). В течение 24 часов после введения лекарственного средства от 26 до 32% введённой дозы выводится с мочой в виде норфлоксацина и дополнительно 5 - 8% выводится в виде шести активных метаболитов меньшей противомикробной активности. Впоследствии с мочой выводится лишь небольшой процент (менее 1%) дозы. Фекальное выведение составляет ещё 30% от введённой дозы. У пожилых пациентов (средний клиренс креатинина 91 мл/мин/1,73 м²) примерно 22% от введённой дозы выводится с мочой, и почечный клиренс в среднем составляет 154 мл/мин. Через два-три часа после введения однократной дозы 400 мг в моче наблюдалась концентрация лекарственного средства 200 мкг/мл или более. У здоровых добровольцев средняя концентрация норфлоксацина в моче превышает 30 мкг/мл в течение, по меньшей мере, 12 часов после введения дозы 400 мг. pH мочи может оказывать влияние на растворимость норфлоксацина. Норфлоксацин является наименее растворимым в моче с уровнем pH 7,5 с увеличением растворимости при уровне pH выше или ниже указанного значения. Связывание норфлоксацина с сывороточным белком составляет от 10 до 15%.

Показания к применению

Норфлоксацин показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами:

- острый цистит осложненный и неосложненный;
- бактериальный простатит;
- неосложненный острый пиелонефрит;

В связи с риском серьезных побочных реакций (см. раздел «Меры предосторожности») фторхинолоны, включая норфлоксацин, у пациентов с неосложненными инфекциями мочевых путей (включая цистит) следует применять как лекарственные средства резерва и только в тех случаях, когда отсутствуют альтернативные варианты лечения.

- периоперационная профилактика в инвазивной урологической хирургии.

Перед началом лечения рекомендуется исследование чувствительности бактериальной флоры к назначаемому антибактериальному средству.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных лекарственных средств.

Способ применения и дозы

Таблетки Норфлоксацин следует принимать за один час до или через два часа после еды или приема молока и/или других молочных продуктов. Норфлоксацин следует принимать за 2 часа до или через 4 часа после приема витаминно-минеральных лекарственных средств, содержащих железо или цинк, антацидов, других лекарственных средств, содержащих магний, алюминий, кальций, сульфат, диданозин.

Таблетки рекомендуется принимать со стаканом воды. Пациенты, получающие норфлоксацин, должны быть хорошо гидратированы (см. раздел «Меры предосторожности»).

Дозирование для пациентов с нормальной функцией почек. Рекомендуемая суточная доза норфлоксацина описана в таблице:

Инфекции	Доза на прием	Частота приема	Продолжительность	Суточная доза
Мочевых путей: Неосложненные инфекции верхних мочевых путей (цистит), вызванные E. coli, K. pneumoniae или P. mirabilis	400 мг	12 часов	3 дня	800 мг
Неосложненные инфекции мочевых путей, вызванные другими вышеперечисленными микроорганизмами	400 мг	12 часов	7-10 дней	800 мг
Осложненные инфекции мочевых путей (исключая осложненный пиелонефрит)	400 мг	12 часов	10-21 день	800 мг
Бактериальный простатит	400 мг	12 часов	28 дней	800 мг

Дозирование у пациентов с инфекцией, связанной с хирургическими (урологическими) процедурами или мочекаменной болезнью: обычная доза составляет 400 мг 2-3 раза в день. Суточная доза и длительность лечения зависят от тяжести и частоты рецидивирования инфекции.

Дозирование у пациентов с почечной недостаточностью: норфлоксацин может использоваться для лечения инфекций мочевых путей у больных с почечной недостаточностью. У больных с клиренсом креатинина 30 мл/мин/1,73 м³ или меньше рекомендуемая доза составляет 400 мг один раз в день при продолжительности лечения указанной выше. В этой дозе концентрация в моче лекарственного средства превышает МИК для большинства мочевых инфекционных возбудителей, восприимчивых к норфлоксацину, даже если клиренс креатинина у пациента меньше 10 мл/мин/1,73 м².

При известном уровне клиренса креатинина для расчета дозы используют следующую формулу (с учетом пола, веса и возраста пациента):

$$\text{Мужчины} = \frac{(\text{вес, кг}) \times (140 - \text{возраст})}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мг/100)}}$$

$$\text{Женщины} = (0,85) \times (\text{величина выше})$$

Пожилые пациенты. При отсутствии почечной недостаточности (клиренс креатинина больше 30 мл/мин/1,73 м³) необходимости коррекции дозы нет. Для пожилых пациентов, у которых клиренс креатинина 30 мл/мин/1,73 м³ или меньше, рекомендуемая доза составляет 400 мг один раз в день с продолжительностью лечения как описано выше.

Пациенты с нарушением функции печени. Применяется с осторожностью при заболеваниях печени.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися в ходе клинических испытаний эффективности и безопасности норфлоксацина (>1,0%) были: головокружение (2,6%), тошнота (2,6%), головная боль (2,0%) и спазмы в животе (1,6%), головокружение (1,7%) и астения (1,3%), увеличение АсТ, (1,6%), уменьшение количества лейкоцитов в крови (1,3%), уменьшение количества тромбоцитов (1,0%), увеличение белка в моче (1,0%).

Наиболее частая побочная реакция в период постмаркетингового применения препаратов норфлоксацина – сыпь.

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA и частотой встречаемости. Категории частоты определяются по следующей

классификации: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$), *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Нечасто: вагинальный кандидоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: лейкопения, нейтропения, эозинофилия, тромбоцитопения, снижение гематокрита, удлинение протромбинового времени.

Редко: гемолитическая анемия, особенно в случае дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Очень редко: агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилактические/анафлактоидные реакции (см. раздел «Меры предосторожности»).

Частота неизвестна: ангионевротический отек; в единичных случаях - эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, экссудативная полиморфная эритема, фотосенсибилизация, реакции гиперчувствительности (в т.ч. диспноэ, крапивница, эритема, сыпь, DRESS-синдром).

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна: синдром несоответствующей секреции АДГ.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: гипо- и гипергликемия, гипогликемическая кома (см. раздел «Меры предосторожности»).

Психические нарушения

Редко: перепады настроения, депрессия, беспокойство, нервозность, раздражительность, эйфория, дезориентация, галлюцинации, спутанность сознания, психические расстройства, психотические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы*:

Нечасто: головная боль, усталость, головокружение, сонливость, гипестезия, нарушение вкуса.

Редко: парестезии, бессонница, нарушения сна, тремор, полинейропатия, включая синдром Гийена-Барре, судороги, обострение злокачественной миастении (см. раздел «Меры предосторожности»).

Нарушения со стороны органа зрения*:

Нечасто: нарушение зрения, усиленное слезотечение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*:

Редко: звон в ушах.

Очень редко: потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца **:

Частота неизвестна: тахикардия, желудочковые аритмии, в том числе по типу «пируэт» (преимущественно у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT), удлинение интервала QT (см. раздел «Меры предосторожности»).

Нарушения со стороны сосудов

Редко: петехии, геморрагические буллы/папулы с васкулитом.

Желудочно-кишечные нарушения:

Нечасто: боль в животе и спазмы, изжога, диарея, тошнота.

Редко: рвота, потеря аппетита, панкреатит, псевдомембранозный колит (см. раздел «Меры предосторожности»).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто: холестатический гепатит (см. раздел Меры предосторожности»).

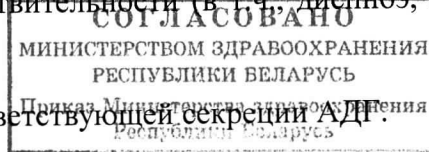
Нечасто: повышение АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы, повышение билирубина.

Очень редко: холестатическая желтуха.

Частота неизвестна: желтуха

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: сыпь.



Редко: кожные реакции, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз («синдром Лайелла»), мультиформная экссудативная эритема («Синдром Стивенса-Джонсона»), фото-сенсibilизация (см. раздел «Меры предосторожности»), зуд и крапивница, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани*:

Часто: рабдомиолиз.

Редко: тендинит, тендовагинит (см. раздел «Меры предосторожности»), боль в мышцах и/или суставах, артрит.

Очень редко: разрывы сухожилий (например, ахиллова сухожилия; см. раздел «Меры предосторожности»), миоклонус.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

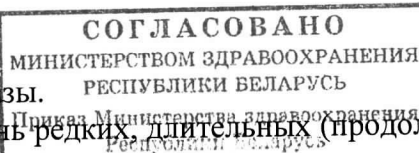
Нечасто: кристаллурия, повышение в сыворотке уровней мочевины и креатинина.

Редко: интерстициальный нефрит.

Очень редко: почечная недостаточность.

Лабораторные и инструментальные данные:

Очень редко: повышение креатинфосфокиназы.



*Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на одну или несколько систем организма человека и органы чувств (включая нежелательные реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боли в конечностях, нарушение походки, невропатии, ассоциированные с парестезией, депрессия, слабость, нарушение памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), взаимосвязанные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска.

** Были получены сообщения о случаях развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечного клапана у пациентов, принимавших фторхинолоны.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к норфлоксацину и другим производным хинолонов, а также в случае повышенной чувствительности к любому из других ингредиентов, входящих в состав лекарственного средства;
- наличие в анамнезе тендинитов или разрывов сухожилий, связанных с лечением производными хинолонов;
- одновременный прием норфлоксацина и тизанидина;
- беременность и лактация;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота, рвота, сонливость, появление холодного пота (без изменений основных гемодинамических показателей), судорожный синдром.

Лечение: промывание желудка, адекватная гидратационная терапия с форсированным диурезом, назначение симптоматических средств.

Меры предосторожности

Следует избегать применения норфлоксацина у пациентов, в анамнезе которых имеется развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолон- или фторхинолон-

содержащих лекарственных средств. Лечение таких пациентов норфлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения польза/риск.

При появлении первых признаков или симптомов каких-либо серьезных побочных реакций следует сразу же прекратить лечение.

Длительные, инвалидизирующие, потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции.

Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающиеся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, с воздействием на одну или несколько систем организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. Пациентам следует рекомендовать при появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции, немедленно прекратить прием норфлоксацина и обратиться к врачу.

Гиперчувствительность/анафилаксия. Сообщалось о случаях развития серьезных реакций гиперчувствительности (анафилактоидных и анафилактических) при приеме первой дозы хинолонов. В некоторых случаях эти реакции сопровождались сердечным коллапсом, потерей сознания, обмороком, отеком глотки или лица, диспноэ, крапивницей, зудом. В случае развития аллергических реакций на норфлоксацин необходимо отменить лекарственное средство и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия.

Псевдомембранозный колит. Лечение антибактериальными средствами приводит к видоизменению нормальной флоры толстого кишечника и может привести к повышенному росту клостридий, продуцирующих токсин, который является первопричиной «антибиотик-ассоциированного колита». Если на фоне применения норфлоксацина у пациентов появляется диарея, следует принимать во внимание возможность развития псевдомембранозного энтероколита. При установлении диагноза «псевдомембранозный колит» врач должен рассмотреть вопрос о прекращении лечения норфлоксацином и немедленно начать соответствующее лечение. При этом не должны применяться лекарственные средства, подавляющие перистальтику.

Периферические нейропатии. Зарегистрированы случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приведшей к парестезии, гипестезии (пониженной чувствительности), дизестезии или слабости у пациентов, принимавших хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, которые принимают норфлоксацин, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего врача, если развились симптомы невропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.

Нарушения со стороны сердца и сосудов:

Удлинение интервала QT.

Имеются редкие сообщения о развитии пролонгации интервала QT во время проведения постмаркетинговых исследований у пациентов, получавших хинолоны, включая норфлоксацин. Фторхинолоны, включая норфлоксацин, следует применять с осторожностью у пациентов, которые имеют известные факторы риска удлинения интервала QT, такие как:

- врожденный синдром длительного интервала QT;
- одновременное применение других препаратов, которые могут продлевать интервал QT (например, антиаритмические средства классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);
- некорригированные нарушения электролитного баланса (например, гипокалиемии, гипомagneмией);
- заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия);
- пожилые люди и женщины, которые могут быть более чувствительны к лекарственным средствам, удлиняющим интервал QT.

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность сердечного клапана.

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, регургитации аортального и митрального клапана после применения фторхинолонов. Были получены сообщения о развитии аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исхо-

дом), регургитации/недостаточности сердечных клапанов у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел «Побочное действие»).

Фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других возможных вариантов терапии у пациентов с аневризмой или врожденным пороком сердечного клапана в анамнезе, либо имеющих аневризму и / или расслоение аорты или заболевание сердечного клапана, а также другие факторы риска или состояния, предрасполагающие к их развитию:

- одновременно аневризма и расслоение аорты, и регургитация/недостаточность сердечного клапана (например, патология соединительной ткани, такая как синдром Марфана или Элерса-Данлоса синдром, Тернера синдром, болезнь Бехчета, гипертония, ревматоидный артрит), либо
- аневризма и расслоение аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, или известный атеросклероз, или синдром Шегрена), либо
- регургитация/недостаточность сердечного клапана (например, инфекционный эндокардит).

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, и ее разрыв, может быть повышен у пациентов, одновременно принимающих системные кортикостероиды.

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, нового приступа учащенного сердцебиения, отека живота или нижних конечностей.

Тендиниты, разрывы сухожилий. Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, получающих одновременно терапию кортикостероидами. Следует избегать одновременного применения кортикостероидов и фторхинолонов.

При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) следует прекратить прием норфлоксацина и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность(и) следует надлежащим образом пролечить (например, иммобилизация конечности). Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии.

Кристаллурия. В случае длительного лечения следует иметь в виду риск кристаллурии. Обычно при режиме дозирования 400 мг 2 раза в день кристаллурия не ожидается. Однако в качестве меры предосторожности рекомендуется не превышать суточную дозу норфлоксацина и принимать достаточное количество жидкости для обеспечения адекватной гидратации и адекватного диуреза.

Хронический осложненный пиелонефрит. Норфлоксацин не рекомендуется для лечения острого или хронического осложненного пиелонефрита.

Нарушения зрения. В случае нарушений зрения или других изменений со стороны глаз следует немедленно обратиться к офтальмологу.

Нарушения со стороны печени. На фоне лечения норфлоксацином зарегистрированы случаи холестатического гепатита, некроза печени и угрожающей жизни печеночной недостаточности. Поэтому при появлении признаков и симптомов заболеваний печени лечение следует прекратить.

Применение у пациентов с эпилепсией и другими нарушениями центральной нервной системы. Хинолоны могут также вызывать стимуляцию ЦНС, приводящую к тремору, беспокойству, легкому головокружению, спутанности сознания и галлюцинациям. При появлении таких реакций на фоне норфлоксацина следует немедленно отменить лекарственное средство.

Применение фторхинолонов, включая норфлоксацин, связано с повышенным риском развития побочных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС), включая судороги, повышенное внутричерепное давление (в том числе псевдоопухоль головного мозга) и токсические психозы.

Норфлоксацин может привести к обострению и усугублению симптомов известных или подозреваемых психических расстройств, галлюцинациям и/или спутанности сознания.

Поэтому норфлоксацин, как и все другие хинолоны, следует использовать с осторожностью у пациентов с известными или подозреваемыми нарушениями ЦНС, такими как тяжелый атеросклероз сосудов головного мозга, эпилепсия и другими факторами, которые предрасполагают к судорогам, и только после оценки соотношения рисков и пользы.

Норфлоксацин, как и другие хинолоны, необходимо применять с осторожностью пациентам, которые принимают цисаприд, эритромицин, антипсихотические средства, трициклические антидепрессанты.

Применение у пациентов с миастенией. Хинолоны, включая норфлоксацин, могут вызывать обострение симптомов миастении и приводить к угрожающей жизни слабости дыхательных мышц. При первых признаках дыхательной недостаточности следует предпринимать адекватные мероприятия. Пациентам с миастенией необходимо рекомендовать немедленно обратиться к врачу при ухудшении симптомов. Рекомендуется избегать применения норфлоксацина у пациентов с миастенией в анамнезе.

Фоточувствительность. При применении норфлоксацина, как и других лекарственных средств группы хинолонов, возможно повышение фоточувствительности, поэтому во время лечения необходимо избегать продолжительных и сильных воздействий солнечного облучения. В этот период также нельзя пользоваться солярием. При возникновении признаков фотосенсибилизации (жжения, эритемы, экссудации, появления везикул, волдырей, отека) лечение следует прекратить.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При применении норфлоксацина, как и других лекарственных средств группы хинолонов, могут иметь место гемолитические реакции у пациентов со скрытым или выраженным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

При проведении хирургических вмешательств требуется контроль за состоянием свертывающей системы крови (в период терапии возможно повышение протромбинового индекса).

Вспомогательные компоненты. Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому его не назначают пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушениями всасывания глюкозы/галактозы. В состав таблеток Норфлоксацин входит краситель бриллиантовый голубой (E133), который может вызывать аллергические реакции.

Применение в особых группах пациентов. Безопасность применения у детей и кормящих женщин не установлена. Поэтому лекарственное средство не следует назначать этим категориям больных. Осторожность нужно соблюдать у больных с почечной недостаточностью. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин дозу необходимо уменьшить вдвое.

Применение в период беременности или кормления грудью

Данных по безопасности применения норфлоксацина у беременных женщин недостаточно для использования в этой группе пациентов. Результаты экспериментов на животных не позволяют полностью исключить повреждения суставных хрящей у потомства. Исследования на животных не обнаружили никаких признаков тератогенных эффектов. Норфлоксацин обнаружен в пуповинной крови и амниотической жидкости.

Лекарственное средство противопоказано для применения в период беременности.

Норфлоксацин, как и другие хинолоны проникает в молоко матери, поэтому в случае необходимости применения норфлоксацина в период лактации необходимо прервать кормление грудью.

Дети

Норфлоксацин противопоказан для применения детям и подросткам в возрасте до 18 лет.

Применение у пожилых пациентов

Пожилые пациенты имеют повышенный риск разрыва сухожилий при применении фторхинолонов. Этот риск еще более возрастает у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами

Норфлоксацин может влиять на скорость реакции и нарушать способность управлять транспортными средствами и прочими механизмами, особенно в начале лечения, при увеличении дозы или в сочетании с алкоголем. Во время лечения норфлоксацином следует воздерживаться от управления автотранспортом или работ с другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT. При одновременном применении норфлоксацина с другими лекарственными средствами с установленным фактором риска удлинения интервала QT, в том числе с антиаритмическими средствами IA и III класса, возрастает опасность развития аритмий и удлинения интервала QT. В этих случаях норфлоксацин следует применять с особой осторожностью, также как и у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT (См. раздел «Меры предосторожности»).

Нитрофурантоин. В условиях *in vitro* показан антагонизм между норфлоксацином и нитрофурантоином, поэтому необходимо избегать их совместного применения.

Пробенецид. Пробенецид уменьшает выделение норфлоксацина в мочу, но не влияет на его нормальную концентрацию в сыворотке крови.

Кофеин. Норфлоксацин, как и другие хинолоны, тормозит деградацию кофеина, что может привести к уменьшению выделения и увеличению периода полувыведения кофеина из плазмы крови. Это необходимо учитывать при употреблении кофе, а также при применении лекарственных средств, содержащий кофеин (болеутоляющие средства).

Циклоспорин. При одновременном применении с норфлоксацином возможно повышение концентрации циклоспорина в сыворотке крови. Поэтому следует контролировать концентрацию циклоспорина в сыворотке крови и, при необходимости, соответственно откорректировать дозирование.

Варфарин. Норфлоксацин, как и другие хинолоны, может потенцировать действие перорального антикоагулянта варфарина или его производных (например, фенпрокумона, аценокумарола), поэтому при одновременном применении этих лекарственных средств следует внимательно контролировать протромбиновое время или другие параметры коагуляции.

Гормональные контрацептивы. Противозачаточное действие пероральных контрацептивов в единичных случаях может быть поставлено под сомнение при лечении с применением антибиотиков, поэтому при одновременном применении норфлоксацина и пероральных контрацептивов дополнительно рекомендуется применение негормональных противозачаточных методов.

Фенбуфен. Экспериментально доказано, что одновременное применение хинолонов с фенбуфеном может быть причиной эпилептических приступов, поэтому следует избегать применения хинолонов вместе с фенбуфеном.

Клозапин, ропинирол. Если начинают или прекращают прием норфлоксацина, может потребоваться коррекция дозы клозапина или ропинирола для пациентов, которые уже принимают эти лекарственные средства.

Тизанидин. В клинических исследованиях наблюдалось увеличение концентрации тизанидина в крови при одновременном применении с другими антибиотиками группы хинолона. Увеличение концентрации тизанидина в крови повышает риск его гипотензивного и седативного действия. Поэтому тизанидин не следует применять одновременно с норфлоксацином (см. раздел «Противопоказания»).

Глибенкламид. Одновременный прием хинолонов, включая норфлоксацин, с глибенкламидом (производные сульфонилмочевины) может вызывать тяжелую гипогликемию. Поэтому при одновременном приеме этих лекарственных средств рекомендуется мониторинг уровня глюкозы в крови.

Диданозин. Лекарственные средства, содержащие диданозин, не следует принимать вместе с норфлоксацином или в течение 2 часов после приема норфлоксацина, так как такие лекарственные средства могут препятствовать один другому всасываться, что приводит к низкой концентрации норфлоксацина в сыворотке крови и моче.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Одновременный прием НПВС с хинолонами, включая норфлоксацин, может повысить риск стимуляции центральной нервной системы

и конвульсивных приступов. Поэтому норфлоксацин следует принимать с осторожностью лицам, принимающим НПВС.

Витаминно-минеральные лекарственные средства, содержащие железо или цинк, а также антациды, другие лекарственные средства, содержащие магний, алюминий, кальций, сукральфат, дидазозин не следует применять одновременно с норфлоксацином, так как это может привести к снижению его всасывания и концентрации в сыворотке и моче. Норфлоксацин следует принимать за 2 часа до или через 4 часа после приема этих лекарственных средств. Это ограничение не относится к антагонистам H₂-рецепторов.

Жидкие пероральные пищевые растворы и молочные продукты (молоко или молочные продукты, такие как йогурт) снижают всасывание норфлоксацина. Норфлоксацин следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема таких продуктов.

При одновременном применении норфлоксацина и теофиллина следует контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови и корректировать его дозу, т.к. может наблюдаться нежелательное повышение концентрации теофиллина в крови и развитие соответствующих побочных эффектов.

Одновременное введение с медикаментами, обладающими потенциальной способностью снижать АД, может вызвать тяжелую гипотонию, с лекарственными средствами, снижающими судорожный порог головного мозга (например, теофиллин) - эпилептиформные припадки.

В исследованиях *in vitro* установлено, что хинолоны, в том числе норфлоксацин, ингибируют изофермент CYP1A2. Применение лекарственных средств, метаболизирующихся с участием CYP1A2 (например, кофеин, клозапин, ропинирол, такрин, теофиллин, тизанидин), может привести к увеличению их концентрации в крови на фоне обычных доз. Пациентов, принимающих любое из этих лекарственных средств одновременно с норфлоксацином, следует тщательно контролировать

Условия хранения

Хранить в защищенном от влаги и света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять лекарственное средство по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

10 или 20 таблеток в банки полимерные или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной. 1 банку, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают во вторичную упаковку

Информация о производителе

Произведено: «Холден Медикал Лабораториз Pvt. Лтд.», Индия

Расфасовано и упаковано: Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «Фармлэнд» (СП ООО «Фармлэнд»), Республика Беларусь, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124 – 3; тел/факс (+375 17) 373-31-90.