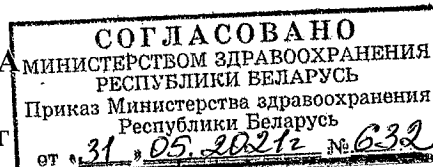


1913 - 2017

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нолицин® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг
Norfloxacin



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит норфлоксацина 400 мг.

Вспомогательные вещества с известным эффектом:

- Краситель 12000 FDC Желтый No.6, E110: 0,5 мг/таблетка.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг.

Круглые, слегка двояковыпуклые, с насечкой на одной стороне, оранжевого цвета таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетка может быть поделена на две одинаковые части.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Пероральная терапия осложненных и неосложненных, острых и хронических инфекций верхних и нижних мочевыводящих путей. Эти инфекции включают неосложненный цистит, пиелит, бактериальный простатит и осложненные инфекции мочевыводящих путей (за исключением осложненного пиелонефрита) после урологических процедур и операций, осложненные инфекции, сопровождающие нейрогенный мочевой пузырь или нефролитиаз, вызванные патогенными микроорганизмами чувствительными к норфлоксацину.

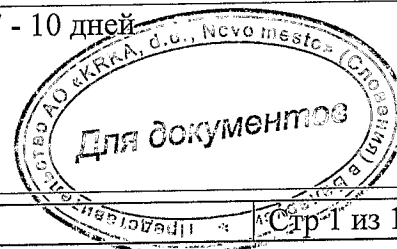
При неосложненном или рецидивирующем цистите норфлоксацин следует применять только тогда, когда считается нецелесообразным использование других антибактериальных средств, которые обычно рекомендуются для лечения этих инфекций.

Необходимо учитывать официальные рекомендации по надлежащему использованию и назначению антибактериальных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Рекомендован анализ чувствительности микроорганизмов к норфлоксацину. Тем не менее, терапия может быть начата до получения результатов анализов.

Показания	Суточная доза	Длительность лечения
Лечение		
Неосложненные инфекции нижних мочевых путей (неосложненный цистит), вызванные <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> или <i>P.s mirabilis</i>	2 x 400 мг	3 дня
Инфекции мочевыводящих путей, вызванные другими микроорганизмами *	2 x 400 мг	7 - 10 дней



19.11.2020

Стр 1 из 14

19 13 - 20 17

Хронические рецидивирующие инфекции мочевых путей **	2 x 400 мг	До 12 недель
Бактериальный простатит	2 x 400 мг	28 дней

* Симптомы инфекций мочевых путей через 1- 2 дня могут исчезнуть. Тем не менее, рекомендуемые сроки терапии должны быть соблюдены.

** Если в течение первых 4 недель терапии были достигнуты нужные результаты, суточная доза норфлоксацина может быть уменьшена до 400 мг в сутки. В настоящее время нет информации о продолжительности терапии более чем 8 недель.

Пациенты с нарушениями функции почек

Клинические исследования показали, что у пациентов с клиренсом креатинина ≤ 30 мл/мин период полувыведения норфлоксацина составлял 8 часов. Период полувыведения норфлоксацина у пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин не отличался от пациентов с клиренсом креатинина 10-30 мл/мин. Для пациентов с клиренсом креатинина ≤ 30 мл/мин рекомендуемая доза составляет 400 мг норфлоксацина один раз в день.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста должны принимать по 1 таблетке, покрытой оболочкой (400 мг норфлоксацина), два раза в день. Как правило, у этой категории пациентов не требуется коррекция дозы, принимаемого лекарственного средства, при отсутствии значительных нарушений функции почек. Пожилые пациенты, проходящие терапию инфекций мочевых путей при клиренсе креатинина ≤ 30 мл/мин/1,73 м² и меньше, должны принимать 400 мг один раз в день, как рекомендовано пациентам с почечной недостаточностью.

Педиатрическая популяция

Так как доступных данных по безопасности и эффективности применения норфлоксацина у детей младше 18 лет нет, препарат противопоказан этой категории пациентов (см. раздел 4.3).

Способ применения

Таблетки можно принимать натощак, запивая жидкостью, а также во время еды. Во время лечения следует поддерживать нормальный диурез.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу, препаратам хинолонового ряда или любым другим веществам, перечисленным в разделе 6.1;
- Дети и подростки в период роста, так как недостаточно опыта по использованию препарата в этих группах пациентов. Не исключена возможность повреждения суставного хряща в период роста;
- Норфлоксацин противопоказан пациентам, в анамнезе которых были случаи воспаления сухожилия и разрыва сухожилия, связанные с применением фторхинолонов (см. разделы 4.4 и 4.8).
- Беременность и кормление грудью.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует избегать использования норфлоксацина у пациентов, которые ранее испытывали серьезные нежелательные реакции при использовании фторхинолон- или хинолонсодержащих лекарственных средств (см. раздел 4.8). Лечение таких пациентов норфлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки пользы / риска (см. также раздел 4.3).

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции

Очень редкие случаи длительных (продолжающихся несколько месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций,

19.11.2020	МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	Стр 2 из 14
------------	--	-------------

1913 - 2017

влияющих на различные, иногда множественные системы организма (опорно-двигательный аппарат, нервную, психическую системы и органы чувств) были зарегистрированы у пациентов, принимавших хинолоны и фторхинолоны, независимо от их возраста и ранее существовавших факторов риска. При первых признаках или симптомах любой серьезной нежелательной реакции пациентам следует немедленно прекратить прием норфлоксацина и обратиться к врачу.

Нарушения со стороны ЦНС

При приеме норфлоксацина были зарегистрированы случаи возникновения судорог. Судороги, повышение внутричерепного давления (включая идиопатическую внутричерепную гипертензию) и интоксикационные психозы были зарегистрированы у пациентов, принимавших препараты этого класса. Хинолоны также могут вызывать стимуляцию центральной нервной системы (ЦНС), которая может приводить к тремору, беспокойству, предобморочному состоянию, спутанности сознания, голосовым или звуковым галлюцинациям, проблемам со сном, кошмарам, головокружению, чувству тревоги или нервозности, паранойе, суицидальным мыслям или действиям, головным болям, которые не исчезают, с или без зрительных нарушений, спутанности сознания или депрессии. В случае появления или усиления данных симптомов лечение норфлоксацином должно быть прекращено и назначены соответствующие меры. Так как исследования влияния норфлоксацина на функцию и электрическую активность головного мозга не проводились, пациентам с установленными или предполагаемыми расстройствами ЦНС, такими как, церебральный атеросклероз тяжелой степени, эпилепсия или другие факторы риска возникновения судорог, норфлоксацин, как и другие хинолоны, должны назначаться с осторожностью.

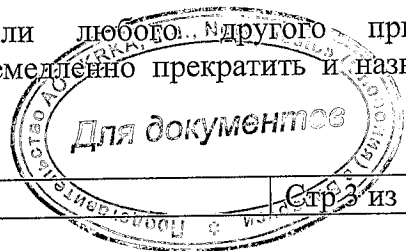
Реакции гиперчувствительности

Норфлоксацин может вызвать серьезные, потенциально опасные для жизни реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции), которые могут возникнуть после приема первой дозы. Некоторые реакции сопровождались сердечно-сосудистой недостаточностью, потерей сознания, онемением, отеком лица и глотки, одышкой, крапивницей и зудом. В редких случаях пациенты имели в анамнезе реакции гиперчувствительности. В случае возникновения аллергической реакции прием норфлоксацина необходимо прекратить. Серьезные острые реакции гиперчувствительности требуют немедленного оказания неотложной помощи в виде введения адреналина, оксигенотерапии, внутривенной регидратации, антигистаминных препаратов, кортикостероидов, прессорных аминов, восстановления проходимости дыхательных путей, включая интубацию. У пациентов, получающих хинолоны, в том числе норфлоксацин, в редких случаях могли развиваться другие серьезные реакции иногда фатальные, вследствие гиперчувствительности или других неустановленных причин. Данные реакции могут быть тяжелыми и, как правило, развиваются вследствие многократного приема лекарственного средства. Клинические проявления могут включать в себя один или несколько признаков:

- лихорадка, сыпь или тяжелые дерматологические реакции (например, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона);
- васкулит, артралгия, миалгия, сывороточная болезнь;
- аллергический пневмонит;
- интерстициальные нефриты, острая почечная недостаточность или декомпенсация;
- гепатит, желтуха, острый некроз печени или печеночная недостаточность;
- анемия, в том числе гемолитическая и апластическая, тромбоцитопения, в том числе тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, агранулоцитоз, панцитопения и/или другие гемолитические нарушения.

В случае появления кожной сыпи, желтухи или любого другого признака гиперчувствительности прием норфлоксацина следует немедленно прекратить и назначить соответствующую терапию.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Принят Министерством здравоохранения
Республики Беларусь



19.11.2020

Стр. 3 из 14

1913 - 2017

Фоточувствительность

Во время лечения следует избегать интенсивного прямого солнечного излучения. У пациентов, которые подвергались избыточному воздействию солнечного света во время приема некоторых хинолонов, наблюдались реакции фотосенсибилизации (светочувствительности / фототоксичности). Поэтому во время применения хинолонов пациентам следует свести к минимуму или избежать воздействия естественного или искусственного солнечного света (солярии или лечение УФО). Если пациенты должны быть на открытом воздухе при использовании хинолонов им следует носить свободную одежду, которая защищает кожу от воздействия солнца и применять другие меры защиты от солнца. В случае возникновения реакций фоточувствительности, следует прекратить лечение.

Нарушения функции почек

При назначении норфлоксацина пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек должно быть тщательно взвешено соотношение риск/польза (см. раздел 4.2). Так как норфлоксацин преимущественно выводится почками, то концентрация норфлоксацина в моче у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью может быть снижена. При почечной недостаточности доза препарата должна быть скорректирована соответствующим образом.

Кристаллурия

В случае продолжительного лечения необходимо контролировать возможное возникновение кристаллурии. При приеме обычных доз, 400 мг два раза в день, возникновение кристаллурии не ожидается. Следовательно, рекомендуемая суточная доза не должна быть превышена и также должна быть обеспечена достаточная гидратация пациентов для сохранения адекватного диуреза.

Тендинит и/или разрыв сухожилий

Норфлоксацин не следует применять у пациентов с настоящей или перенесенной травмой, воспалением или разрывом ахиллова сухожилия. Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, но не только ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, могут возникнуть уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также, как сообщалось, в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, а также у пациентов, получавших одновременно кортикостероиды. Поэтому следует избегать одновременного применения с кортикостероидами норфлоксацина, прием которого следует прекратить и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность(и) следует должным образом пролечить (например, иммобилизация). Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии.

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 исходом), регургитации/недостаточности сердечных клапанов у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.8).

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,

СОГЛАСОВАНОМИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

19.11.2020

ДЛЯ ДОКУМЕНТА

Стр. 4 из 14

1913 - 2017

- 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.

Дефицит глюкозо-6- фосфат-дегидрогеназы

Гемолитические реакции были зарегистрированы при приеме хинолонов пациентами с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Данный эффект типичен для хинолонов.

Миастения

Норфлоксацин может усугубить симптомы миастении. Также может вызвать опасную для жизни слабость дыхательных мышц. В случае развития респираторного дистресс-синдрома, следует немедленно проводить лечение. Норфлоксацин не должен использоваться у пациентов с миастенией.

Псевдомембранозный колит

Тяжелая и стойкая диарея во время или после лечения может быть признаком очень редко встречающегося псевдомембранозного колита. В таком случае лечение должно быть немедленно прекращено и начато соответствующее лечение. Противопоказан прием лекарственных средств, ингибирующих перистальтику кишечника.

Холестатический гепатит

Поступали сообщения о возникновении холестатического гепатита, связанного с приемом норфлоксацина (см. раздел 4.8). В случае каких-либо признаков и симптомов заболевания печени (например, анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, боль в области живота) лечение следует прекратить, и пациент должен связаться с врачом.

Периферическая нейропатия

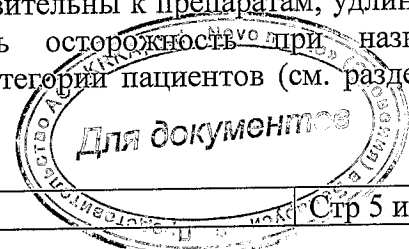
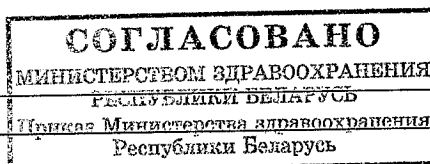
В редких случаях поступали сообщения о развитии сенсорной или сенсомоторной полинейропатии вследствие влияния на короткие и/или длинные отростки нервной клетки, что приводило к развитию парестезии, гипостезии, дизестезии и слабости у пациентов, принимавших фторхинолоны, в том числе норфлоксацин. Пациентам, принимающим норфлоксацин, перед продолжением лечения рекомендуется информировать своего врача при развитии таких симптомов периферической нейропатии, как боль, жжение, покалывание, онемение и/или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимого состояния (см. Раздел 4.8).

Удлинение интервала QT

Следует соблюдать осторожность при использовании фторхинолонов, включая норфлоксацин, у пациентов с известными факторами риска пролонгации интервала QT такими как:

- синдром удлиненного интервала QT,
- одновременное применение препаратов, которые продлевают интервал QT (например, антиаритмические препараты Ia или III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики),
- при нарушенном электролитном балансе (т.е. гипокалиемия, гипомагниемия),
- заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Пожилые пациенты и женщины могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Таким образом, следует проявлять осторожность при назначении фторхинолонов, в том числе норфлоксацина, данной категории пациентов (см. разделы 4.2, 4.5, 4.8 и 4.9).



19.11.2020

Стр 5 из 14

1913 - 2017

Дисгликемия

Как и для всех хинолонов, сообщалось о нарушениях уровня глюкозы в крови, включая как гипогликемию, так и гипергликемию, обычно у пациентов с диабетом, получающих сопутствующее лечение пероральным гипогликемическим препаратом (например, глибенкламидом) или инсулином. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. Больным сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Лабораторные исследования

При длительной терапии, как и при назначении любого другого антибактериального препарата, рекомендован контроль функции органов, включая почки, печень, органы кроветворения.

Дети

Безопасность и эффективность применения перорального норфлоксацина у детей и подростков (до 18 лет) не установлена.

Нарушение зрения

При ухудшении зрения или при любом другом воздействии на глаза пациент должен быть немедленно проконсультирован офтальмологом.

Нолицин® содержит краситель 12000 FDC Желтый No.6, E110, который может вызвать аллергические реакции.

Натрий:

1 таблетка содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, т.е. фактически без содержания натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение пробенецида и норфлоксацина уменьшает выведение норфлоксацина в моче, но не влияет на его концентрацию в сыворотке.

Следует избегать одновременного применения норфлоксацина и нитрофурантоина, так как исследования *in vitro* показали антагонистический эффект при их совместном применении, как и при применении других антибактериальных средств.

Хинолоны, включая норфлоксацин, как было показано в исследованиях *in vitro*, ингибируют CYP1A2. Совместный прием обычных доз лекарственного средства, метаболизирующегося с помощью CYP1A2 (например, кофеин, клозапин, ропинирол, такрин, теофиллин, тизанидин), с хинолонами может привести к увеличению его концентрации. Следует тщательно наблюдать за пациентами, принимающими любой из этих препаратов.

Одновременное использование норфлоксацина с теофиллином или циклоспорином повышает их сывороточную концентрацию - необходим контроль этих показателей и при необходимости доза теофиллина или циклоспорина должна быть скорректирована.

Одновременное назначение норфлоксацина и пероральных антикоагулянтов (варфарин) повышает их терапевтический эффект. Вероятно, взаимодействие хинолонов и варфарина связано с ингибированием метаболизма варфарином в печени. При необходимости совместного применения этих лекарственных средств необходимо контролировать протромбиновое время или должны быть выполнены любые другие тесты для контроля процесса коагуляции.

Молоко, йогурт (жидкие молочные продукты), антациды и сукральфат снижают всасывание норфлоксацина, поэтому Нолицин® следует принимать за 1 час до или через 2 часа после употребления молочных продуктов.

При одновременном приеме Нолицина® и препаратов, содержащих железо, алюминий, висмут, магний, кальций или цинк, образуются комплексные соединения (хинолон-металл), которые не всасываются, и тем самым снижается концентрация норфлоксацина в плазме и моче. Следовательно, антациды, сукральфат и препараты, содержащие вышеуказанные элементы, следует принимать через 4 часа после приема или за два часа до приема Нолицина®.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

19.11.2020

Стр 6 из 14

1913 - 2017

Некоторые хинолоны, включая норфлоксацин, влияют на метаболизм кофеина, что в результате приводит к уменьшению выделения и увеличению периода полувыведения кофеина из плазмы. Это следует учитывать в случае употребления кофе и при приеме лекарственных препаратов, содержащих кофеин.

Сопутствующее введение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС) с хинолонами, включая норфлоксацин, может увеличивать риск стимуляции ЦНС и возникновения судорожных приступов. Поэтому следует с осторожностью назначать Нолицин® пациентам, принимающим НПВС.

Одновременное назначение хинолонов и кортикостероидов может повышать риск развития тендинитов и разрывов сухожилий.

Имеются сообщения о повышении эффекта противодиабетических препаратов (производных сульфонилмочевины) при одновременном назначении их с норфлоксацином. В редких случаях совместное применение хинолонов с противодиабетическими средствами приводит к тяжелой гипогликемии. Поэтому, когда эти средства применяются совместно, рекомендуется мониторинг уровня глюкозы в крови.

Не следует применять диданозин одновременно или в течение 2 часов после введения норфлоксацина, так как это лекарственное средство препятствует всасыванию норфлоксацина и приводит к снижению его концентрации в моче и сыворотке крови.

При совместном назначении норфлоксацина и нитрофуранов эффект обоих препаратов снижается.

Как и другие фторхинолоны норфлоксацин следует назначать с осторожностью пациентам, получающим препараты, удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические препараты Ia и III класса, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. раздел 4.4).

На основании результатов исследований на животных установлено, что сопутствующее применение хинолонов и фенбуфена может вызвать судороги. Рекомендуется избегать совместного применения хинолонов и фенбуфена.

Известно, что некоторые антибиотики уменьшают эффект пероральных контрацептивов, возможно, путем вмешательства в бактериальный гидролиз стероидных конъюгатов в кишечнике и, таким образом, снижая реабсорбцию стероидов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных не установили каких-либо доказательств тератогенных эффектов, в то же время на основе результатов исследований на животных не могут быть полностью исключены повреждения суставного хряща у незрелых организмов. Норфлоксацин проникает в пуповинную кровь и амниотическую жидкость.

Беременные женщины не должны применять норфлоксацин, так как нет достаточной информации по безопасности применения в этих группах пациентов.

Использование во время беременности оправдано в неотложных случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для ребенка.

Лактация

Антибактериальные препараты хинолонового ряда экскретируются в грудное молоко.

Безопасное использование препарата при грудном вскармливании не установлено. Во время лечения грудное вскармливание должно быть прекращено.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нолицин® оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

Хинолоны могут, хотя и редко, вызывать судороги; поэтому их нельзя принимать пациентам с судорогами в анамнезе. Норфлоксацин может вызвать головокружение, изменять психические реакции пациента и тем самым влиять на способность управлять транспортным средством или

19.11.2020	СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	Для документа Стр 7 из 14
------------	---	------------------------------

1913 - 2017

работать с другими механизмами. Это обычно происходит в начале лечения, при увеличении дозы или приеме совместно с алкоголем. Пациенты должны узнать, как они реагируют на норфлоксацин, прежде чем управлять транспортными средствами или заниматься другой деятельностью, требующей психического напряжения и координации. Врач или работник аптеки должен предупредить об этом пациента.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, возникающие при лечении норфлоксацином, классифицируются в соответствующие группы в зависимости от частоты возникновения:

- очень часто ($\geq 1/10$),
- часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),
- очень редко ($< 1/10000$),
- частота неизвестна (частоту определить невозможно на основании имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

Часто: вагинальный кандидоз.

Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы

Нечасто: эозинофилия, лейкопения и нейтропения, снижение гематокрита,

Часто: тромбоцитопения, гемолитическая анемия, иногда связанная с дефицитом глюкозо - 6 - фосфат дегидрогеназы (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: анафилактические и анафилатоидные реакции (см. разделы 4.3. и 4.4),

Частота неизвестна: гиперчувствительность.

Нарушения обмена веществ и питания

Частота неизвестна: гипогликемическая кома (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль, головокружение,

Часто: анорексия, нарушение сна, полинейропатия, в том числе синдром Гийена-Барре, парестезия, судороги, возможное усиление миастении гравис (см. раздел 4.4),

Частота неизвестна: периферическая нейропатия, которая может быть необратимой.

Психические нарушения

Часто: депрессия, эйфория, дезориентация, спутанность сознания и психические расстройства, раздражительность, тревожность/нервность, галлюцинации, психотические реакции.

Нарушения со стороны зрения

Редко: слезотечение, нарушения зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Часто: звон в ушах.

*Нарушения со стороны сердца***

Частота неизвестна: тахикардия, желудочковая аритмия, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возникающие в основном у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT), удлинение на ЭКГ интервала QT (см. разделы 4.4. и 4.9).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, изжога, боль в животе/спазмы, диарея,

Часто: вздутие живота, запор, рвота, панкреатит,

Нечасто: псевдомембранозный колит (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: интерстициальный нефрит,

Нечасто: почечная недостаточность, кристаллурия.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

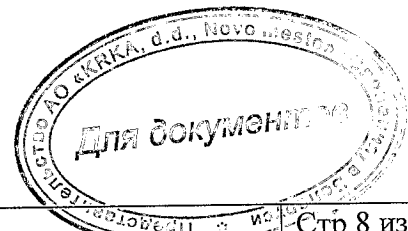
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

19.11.2020



Стр 8 из 14

1913 - 2017

Часто: холестатический гепатит, гепатит, включая случаи со смертельным исходом (см. раздел 4.4),

Редко: некротический гепатит,

Частота неизвестна: желтуха (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: кожные реакции, включая кожную сыпь,

Часто: фоточувствительность, синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайелла (TEN), эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, зуд, крапивница, отек Квинке.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей

Часто: артриты, миалгия, артралгия (см. раздел 4.4),

Нечасто: тендинит или разрыв сухожилия, обычно при сопутствующих усугубляющих факторах (см. разделы 4.3 и 4.4),

Редко: тендосиновит, боли в мышцах и/или суставах, воспаление суставов, рабдомиолиз.

*Нарушения со стороны сосудистой системы***

Часто: васкулит.

Общие нарушения и нарушения в месте введения

Очень часто: лихорадка,

Редко: повышенная утомляемость.

Изменения со стороны лабораторных показателей

Очень часто: повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы.

Редко: повышение уровня мочевины и креатинина, увеличение МНО и протромбинового времени.

При возникновении серьезных нежелательных реакций, лечение должно быть прекращено.

* Были получены сообщения об очень редких случаях длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных нежелательных реакциях, затрагивающих одну или несколько систем организма человека и органы чувств (включая такие нежелательные реакции, как тендинит, разрыв сухожилий, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, невропатии, связанные с парестезией, депрессия, усталость, нарушения памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), связанные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от ранее существовавших факторов риска (см. раздел 4.4).

**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 (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

При передозировке возможны тошнота, рвота, диарея, в более тяжелых случаях – головокружение, слабость, спутанность сознания и судороги.

При употреблении большого количества таблеток проводят симптоматическое лечение.

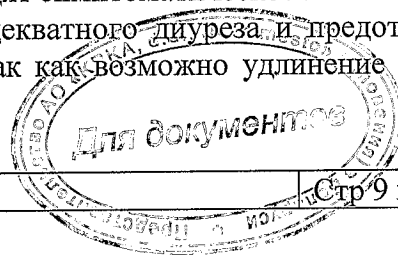
Хорошая гидратация очень важна для поддержания адекватного диуреза и предотвращения кристаллурии. Необходимо проводить контроль ЭКГ, так как возможно удлинение интервала QT.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗАДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

19.11.2020



Стр 9 из 14

1913 - 2017

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Фторхинолоны. Код АТХ [J01MA06].

Норфлоксацин является уроантисептиком, который активен в отношении грамотрицательных аэробных и некоторых грамположительных микроорганизмов, но не используется для лечения системных инфекций.

Его антимикробный эффект снижается при низких значениях pH и при высокой концентрации ионов магния.

Список MIC₉₀ для наиболее распространенных патогенов, чувствительных к норфлоксацину

Бактерия	MIC ₉₀ мкг/мл
Большинство энтеробактерий*	0,015 - 2
<i>Serratia marcescens</i>	3,1
<i>Providencia stuartii</i>	3,1
<i>Salmonella spp.</i>	< 1
<i>Shigella spp.</i>	< 1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	< 1
<i>Vibrio cholerae</i>	< 1
<i>Campylobacter jejuni</i>	< 1
<i>Haemophilus influenzae</i>	< 0,1
<i>Neisseria meningitidis</i>	< 0,06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	< 0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	< 0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 - 3,1

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

Другие виды *Pseudomonas* и *Acinetobacter spp.* менее восприимчивы к норфлоксацину. Стрептококки и Стафилококки также менее чувствительны к норфлоксацину (чувствительность значительно варьирует) (MIC₉₀ между 1 и 32 мкг/мл). Норфлоксацин практически неэффективен против большинства клинически значимых анаэробных бактерий. К нему чувствительны только некоторые штаммы *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* и *Veillonella spp.* Данные о распространении приобретенной устойчивости основываются на данных наблюдений и исследований (последняя редакция: декабрь 2007 г.).

ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ВИДЫ**Аэробные грамположительные микроорганизмы**

Staphylococcus saprophyticus°

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Proteus vulgaris

Salmonella enterica (enteritis salmonella)°

Serratia marcescens

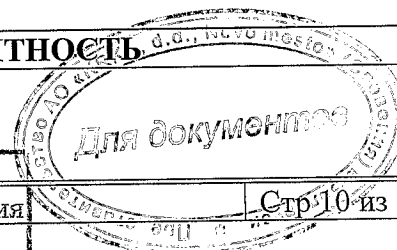
ВИДЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПРИОБРЕТАТЬ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ**Аэробные грамположительные микроорганизмы**

Enterococcus faecalis §

Staphylococcus aureus (methicillin-чувствительный)

19.11.2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Стр 10 из 14

1913 - 2017

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Campylobacter jejuni \$
Citrobacter freundii
Escherichia coli &
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

РЕЗИСТЕНТНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ**Аэробные грамположительные микроорганизмы**

Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus (methicillin-резистентный)
Streptococcus agalactiae

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробные микроорганизмы

Clostridium difficile

Другие микроорганизмы

Chlamydia trachomatis
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

° На момент создания таблицы текущие данные не были доступны. Чувствительность предполагается на основании данных первичной литературы, стандартных работ и рекомендованной терапии.

(\$) Большинство культур показали природную среднюю чувствительность.

& Частота в пробах пациентов с неосложненным циститом < 10 %, в других случаях > 10 %.

Механизм действия

Механизм действия норфлоксацина основывается на его способности предотвращать синтез ДНК в бактериальной клетке. Основной эффект заключается в ингибировании фермента ДНК-гиразы (топоизомеразы II).

На сегодняшний день исследования показали, что гиразы разрывают цепь ДНК, затем сломанная цепь, хинолоны и гиразы образуют комплекс, который предотвращает суперспирализацию цепи ДНК, что изменяет ее пространственную характеристику, вследствие чего ДНК не может функционировать соответствующим образом. На следующем этапе ДНК разрушается на более мелкие фрагменты. Антимикробный эффект хинолонов больше связан с образованием комплекса, чем с простым ингибированием гиразы.

Резистентность микроорганизмов редко связана со спонтанными мутациями. Редко устойчивость развивается у энтеробактерий, чаще у синегнойной палочки и у метициллин-резистентных штаммов стафилококков. Резистентность не является плазмид-опосредованной. Это результат хромосомных мутаций бактериальной ДНК-гиразы. Перекрестная резистентность может возникать между норфлоксацином и другими фторхинолонами. Штаммы резистентные к налидиксовой и пипемидовой кислотам, чувствительны к норфлоксацину.

5.2 Фармакокинетические свойства**Абсорбция**

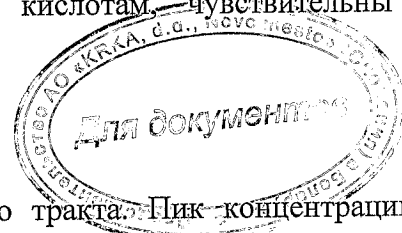
Норфлоксацин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Пик концентрации в плазме у здоровых добровольцев наблюдается через 1 - 2 часа после перорального приема. Из

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

19.11.2020

Стр 11 из 14



1913 - 2017

желудочно-кишечного тракта всасывается 30 - 40 % от принятой пероральной дозы. Равновесная концентрация достигается через 2 дня.

Распределение

Низкая степень связывания норфлоксацина с белками плазмы – около 15 % - обуславливает хорошую и быструю проницаемость препарата в ткани и жидкости организма.

Концентрация норфлоксацина в различных тканях организма

Жидкости или ткани организма	Концентрация
Почечная паренхима	7,3 мкг/г
Простата	2,5 мкг/г
Стенка мочевого пузыря	3,0 мкг/г
Семенная жидкость	2,7 мкг/г
Яички	1,6 мкг/г
Матка/шейка	3,0 мкг/г
Яичники	1,9 мкг/г
Влагалище	4,3 мкг/г
Желчь	6,9 мкг/г

При пероральном приеме (50 мг/кг) норфлоксацин проникает через плацентарный барьер; его концентрация в тканях плода составляет приблизительно 10 % от его концентрации в сыворотке матери.

Прием дозы препарата 400 мг дважды в день приводит к поддержанию его концентрации в почках на уровне 3,9-16,2 мкг/г, что значительно превышает концентрацию в крови (в 100-300 раз). Пик концентрации в моче после приема 400 мг норфлоксацина достигается через 2 часа и составляет приблизительно 478 мкг/мл, концентрация в простате – 0,7-4,7 мкг/г, что также превышает концентрацию в крови. Концентрация норфлоксацина в желчи и в общем желчном протоке от 0,15 до 4,5 мкг/г и от 0,4 до 4 мкг/г, соответственно, что в 3-7 раз превышает концентрацию в крови. Высокие концентрации также обнаружены в печени.

Концентрация норфлоксацина во влагалище и матке после введения одной дозы 400 мг от 2 до 3 раз выше концентрации в крови. Уровни норфлоксацина, определяемые в мокроте, миндалинах, яичниках и в стенке желчного пузыря, соответствуют или несколько ниже таковых в крови.

Пиковые концентрации норфлоксацина в моче приблизительно в 100 раз выше, чем MIC_{90} для большинства патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекции мочевыводящих путей. Также концентрация препарата в кале значительно превышает значения MIC_{90} для ряда кишечных патогенов.

Метаболизм

У животных и человека норфлоксацин метаболизируется в ограниченной степени. Из организма людей 80 % норфлоксацина выводится в неизменном виде. Норфлоксацин метаболизируется в печени. Главными метаболитами являются оксопроизводные. Другие метаболиты, такие как амино-, ацетил-, формил и производные 2-аминоэтиламино хинолонового кольца, определяются в небольших количествах.

Экскреция

Норфлоксацин выводится из организма с мочой, желчью и калом. Время биологического полувыведения составляет от 3 до 4 часов.

В течение 24 часов при приеме от 100 до 800 мг перорально 33 - 39 % дозы выводится с мочой. При приеме более высоких доз (1600 мг) 47,8 % выводится с мочой, 5-8 % из которых выводится в виде 6 метаболитов, обладающих менее выраженной антибактериальной активностью. Более 70 % норфлоксацина выводится в неизменном виде; pH мочи не влияет на антибактериальную активность норфлоксацина.

Норфлоксацин выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

19.11.2020	СОГЛАСОВАНО	Стр 12 из 14
	МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	

1913 - 2017

В ограниченных пределах норфлоксацин выводится с желчью (от 2 до 3 %) и около 30 % от пероральной дозы - с калом.

Пожилые пациенты

У здоровых пожилых добровольцев (65-75 лет с нормальной функцией почек) фармакокинетика норфлоксацина несколько замедлена. После приема одной дозы 400 мг средние значения ($\pm$ SD) AUC и C_{max} соответственно составили 9,8 (2,83) мкг·ч/мл и 2,02 (0,77) мкг/мл. Степень системного воздействия норфлоксацина у пожилых пациентов несколько выше, чем у более молодых взрослых (AUC 6,4 мкг·ч/мл и C_{max} 1,5 мкг/мл). Абсорбция лекарственного средства остается без изменений. Эффективный период полувыведения норфлоксацина у этих пожилых пациентов составляет 4 часа. Информации о накоплении норфлоксацина при повторном введении у пожилых пациентов нет. Коррекция дозы для данной возрастной группы не требуется.

У пожилых пациентов со сниженной почечной функцией доза должна быть скорректирована, как для других пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика препарата зависит от степени тяжести заболевания. Выведение норфлоксацина у пациентов с клиренсом креатинина более 30 мл/мин/1,73 м² подобно таковому у здоровых добровольцев. У пациентов с клиренсом креатинина меньше или равным 30 мл/мин/1,73 м² выведение норфлоксацина почками уменьшается, и эффективный период полувыведения составляет 6,5 часов. Для этой категории больных требуется коррекция дозы. Всасывание норфлоксацина не зависит от снижения функции почек.

Несмотря на фармакокинетические изменения, такие как удлинение времени пика концентрации, удлинение времени биологического полувыведения, увеличение экскреции, концентрация норфлоксацина в мочевых путях достаточно высока для эффективного лечения инфекций.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования острой токсичности показали низкую токсичность норфлоксацина у лабораторных животных.

LD₅₀ перорально для мышей, крыс и собак составляла более 2 г/кг массы тела. LD₅₀ при внутривенном введении для мышей составлял 0,789 г/кг массы тела и 1,175 г/кг массы тела для самцов и самок соответственно, а для крыс - 0,769 г/кг массы тела и 1,295 г/кг массы тела для самцов и самок соответственно. LD₅₀ при внутривенном введении для мышей составлял 0,220 г/кг массы тела и 0,237 г/кг массы тела для самцов и самок соответственно, а для крыс - 0,270 г/кг массы тела и 0,245 г/кг массы тела для самцов и самок соответственно. LD₅₀ при внутримышечном введении для мышей составлял 0,470 г/кг массы тела и 0,480 г/кг массы тела для самцов и самок соответственно, а для крыс - больше, чем 0,5 г/кг массы тела, тогда как LD₅₀ при подкожном введении был более 1,5 г/кг массы тела и для самцов, и для самок.

После перорального и подкожного введения норфлоксацина мышам и крысам не наблюдалось никаких признаков токсичности или смертности. У мышей и крыс пилоэрекция, аномальная походка и трудность в передвижении наблюдались после внутривенного введения, а тонические мускульные спазмы и седативный эффект наблюдались после внутривенного введения. Различия между полами проявлялись после внутривенного введения: самцы мышей и крыс были более чувствительны, чем самки. Исследования токсичности повторных доз у крыс, собак и обезьян показали низкую токсичность норфлоксацина. Повреждение почек наблюдалось после повторного введения высоких доз. У крыс и собак кристаллурия возникала при введении высоких доз, если значение pH мочи составляло 6 или более. У молодых животных длительное введение приводило к повреждению суставного хряща.

Исследования репродуктивности не показали влияния норфлоксацина на фертильность и размножение. Норфлоксацин не является тератогенным и был только эмбриотоксичным у

19.11.2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр. 13 из 14

1913 - 2017

беременных самок, у которых проявлялись признаки токсичности при высоких дозах норфлоксацина. Не наблюдалось никакого влияния на пери- и постнатальное развитие потомства.

Норфлоксацин не проявлял мутагенного эффекта. В длительных исследованиях у лабораторных животных не наблюдалось канцерогенного эффекта.

Эффекты в неклинических исследованиях наблюдались только при экспозициях, которые считались достаточно превышающими максимальное воздействие на человека, что мало значимо для клинического применения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: повидон, натрия крахмалгликолят (тип А), целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, вода очищенная; состав оболочки: гипромеллоза, тальк, титана диоксид, E171, краситель 12000 FDC Желтый No.6, E110, пропиленгликоль.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 400 мг, в блистере (ПВХ/ПВДХ пленка и алюминиевая фольга). 2 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

