

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нолицин, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: норфлоксацин.

Каждая таблетка содержит 400 мг норфлоксацина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Нолицин показан к применению у взрослых.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к норфлоксацину микроорганизмами:

- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- хронический бактериальный простатит.

Для лечения следующих инфекционно-воспалительных заболеваний норфлоксацин может применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам:

- неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

При применении препарата Нолицин следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретной стране.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При осложненных инфекциях мочевыводящих путей назначается по 400 мг два раза в сутки в течение 10–21 дня.

При хроническом бактериальном простатите назначается по 400 мг два раза в сутки в течение 4 недель или более.

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей у мужчин назначается по 400 мг два раза в сутки в течение 7–14 дней.

При остром неосложненном цистите у женщин назначают по 400 мг два раза в сутки в течение 3–7 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек при клиренсе креатинина (КК) более 30 мл/мин коррекции режима дозирования не требуется.

При КК менее 30 мл/мин (или сывороточной концентрации креатинина выше 5 мг/100 мл) и пациентам, находящимся на гемодиализе, назначают половину терапевтической дозы препарата Нолицин два раза в сутки или полную дозу препарата Нолицин один раз в сутки.

Для пациентов, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе с сохраненным диурезом, коррекции дозы не требуется.

Дети

Препарат Нолицин противопоказан к применению у детей в возрасте от 0 до 18 лет по всем показаниям (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь, натощак (не менее, чем за 1 час до начала приема пищи, и не ранее, чем через 2 часа после его окончания), запивая достаточным количеством жидкости.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к норфлоксацину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к другим хинолонам.
- Тендинит, тендовагинит, разрыв сухожилия, связанные с приемом фторхинолонов, в том числе в анамнезе.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Дети и подростки в возрасте до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя исключить риск поражения хрящевых зон роста скелета).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности и аллергические реакции

В некоторых случаях уже после первого применения препарата могут развиваться реакции гиперчувствительности и аллергические реакции, о чем следует немедленно

информировать врача. Очень редко даже после первого применения препарата анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока. В этом случае лечение норфлоксацином следует отменить и провести необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

В редких случаях у пациентов со скрытым или фактическим дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, принимавших хинолоновые антибактериальные средства, включая норфлоксацин, были зарегистрированы гемолитические реакции.

Судорожный синдром

Норфлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной готовности. Пациентам с эпилепсией и другими заболеваниями ЦНС (например, предрасположенность к судорожным реакциям, атеросклероз сосудов головного мозга, нарушения мозгового кровообращения, органические заболевания ЦНС) норфлоксацин следует применять только в тех случаях, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможный риск развития побочного действия препарата. Норфлоксацин должен применяться с осторожностью у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга (теофиллин, фенбуфен (и другие подобные НПВП)). При возникновении судорог применение норфлоксацина следует прекратить.

Фторхинолоны могут также стимулировать ЦНС, вызывая тремор, токсические психозы, беспокойство, спутанность сознания и галлюцинации, повышение внутричерепного давления.

У пациентов с установленными или подозреваемыми психическими расстройствами, галлюцинациями и (или) спутанностью сознания применение норфлоксацина может привести к их обострению и усилению.

Психотические реакции

Психотические побочные реакции, включая суицидальные мысли/попытки, могут отмечаться у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая норфлоксацин, иногда после приема разовой дозы. В случае развития любых побочных эффектов со стороны ЦНС, включая нарушения психики, лечение норфлоксацином следует немедленно прекратить и назначить соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

Следует с осторожностью назначать препарат Нолицин пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции на лекарственный препарат

Сообщалось об очень редких случаях развития длительных (продолжительностью несколько месяцев или лет) инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций со стороны различных органов и систем. Иногда поражались одновременно нескольких органов и (или) систем (скелетно-мышечная система, нервная система, также отмечались нарушения психики и нарушения со стороны органов чувств) у пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, независимо от возраста и наличия факторов риска. Применение норфлоксацина следует немедленно прекратить при появлении первых симптомов любой серьезной нежелательной реакции, и пациентам рекомендовано обратиться за медицинской помощью.

Периферическая нейропатия

У пациентов, принимающих фторхинолоны, в том числе норфлоксацин, зарегистрированы случаи сенсорной и сенсомоторной аксональной полинейропатии, поражающей мелкие и (или) крупные аксоны и приводящей к парестезии, гипестезии, дизестезии и слабости. Симптомы могут появиться вскоре после начала применения и быть необратимыми. Если у пациента развиваются симптомы периферической нейропатии, включая боль, жжение, покалывание, онемение и (или) слабость или другие нарушения чувствительности (тактильная, болевая, температурная, вибрационная чувствительность и чувство положения тела в пространстве), норфлоксацин необходимо отменить.

Миастения gravis

У пациентов, получавших норфлоксацин, отмечали развитие миастении gravis или ее обострение. Поскольку это может привести к потенциально опасной для жизни дыхательной недостаточности, пациентам с миастенией gravis следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью при обострении симптомов.

Реакция фоточувствительности

При приеме норфлоксацина может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому пациентам следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и искусственным ультрафиолетовым (УФ) излучением. В случае возникновения симптомов фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов напоминает солнечные ожоги) терапию норфлоксацином следует прекратить и обратиться за медицинской помощью.

Кристаллурия

В случае продолжительного лечения следует контролировать анализ мочи на предмет кристаллурии. При соблюдении режима дозирования 400 мг два раза в сутки

возникновение кристаллурии не ожидается, поэтому в качестве меры предосторожности не следует превышать рекомендуемую суточную дозу, а также необходимо принимать достаточное количество жидкости для обеспечения надлежащего восполнения потери жидкости и адекватного диуреза (под контролем диуреза).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени следует тщательно оценивать соотношение «польза – риск» при применении норфлоксацина в таблетках в каждом отдельном случае. С возрастом функция почек снижается, в частности, у пациентов пожилого возраста. При нарушении функции почек тяжелой степени концентрация норфлоксацина в моче может уменьшаться, так как выведение норфлоксацина осуществляется преимущественно почками.

Протромбиновый индекс

В период терапии возможно увеличение протромбинового индекса (при проведении хирургического вмешательства следует контролировать состояние системы свертывания крови).

Тендинит и разрыв сухожилий

Норфлоксацин, как и другие фторхинолоны, может вызывать тендинит и разрыв сухожилий, особенно при наличии следующих факторов риска: возраст старше 60 лет, применение глюкокортикостероидов, трансплантация почки, сердца или легкого, повышенная физическая активность, хроническая почечная недостаточность, поражение сухожилий в анамнезе. Данные явления могут возникать и через несколько месяцев после завершения приема препарата. При первых признаках тендинита или разрыва сухожилия следует прекратить прием норфлоксацина и обратиться к врачу. Во время терапии норфлоксацином рекомендуется избегать чрезмерных физических нагрузок. Норфлоксацин противопоказан пациентам с тендинитом и (или) разрывом сухожилия, связанным с применением фторхинолонов (в том числе в анамнезе).

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность клапана сердца

По данным эпидемиологических исследований, сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, а также регургитации аортального и митрального клапанов после применения фторхинолонов. У пациентов, получающих фторхинолоны, были отмечены случаи развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненные разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца (см. раздел 4.8.).

В связи с этим фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения «польза – риск» и рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с аневризмой аорты или врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и (или) расслоением аорты, или заболеванием клапанов сердца, или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию:

- как аневризмы и расслоения аорты, так и регургитации/недостаточности клапана сердца (например, заболевания соединительной ткани, такие как синдром Марфана или синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит);

или дополнительно:

- аневризмы и расслоения аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена);

или дополнительно:

- регургитации/недостаточности клапана сердца (например, инфекционный эндокардит).

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, а также их разрыва может быть повышен у пациентов, одновременно получающих системные глюкокортикостероиды.

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, впервые возникшего ощущения учащенного сердцебиения или развития отека живота или нижних конечностей.

Удлинение интервала QT

Следует соблюдать осторожность при применении фторхинолонов, включая норфлоксацин, у пациентов с установленными факторами риска удлинения интервала QT, такими как, например:

- врожденный синдром удлинения интервала QT или приобретенное удлинение интервала QT;
- одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (например, цизаприд, антиаритмические препараты IA и III классов, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики, противогрибковые препараты, производные имидазола, некоторые антигистаминные препараты, в том числе астемизол, терфенадин, эбастин);

- электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии);
- с заболеваниями сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

У пациентов пожилого возраста и женщин отмечается гиперчувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение скорректированного интервала QT (QTc). Поэтому следует соблюдать осторожность при применении фторхинолонов, включая норфлоксацин, у этих групп пациентов (см. разделы 4.5., 4.8.).

Гипогликемия и гипергликемия (дисгликемия)

Как и при применении других хинолонов, при применении норфлоксацина наблюдались случаи развития гипергликемии и гипогликемии. На фоне терапии норфлоксацином дисгликемия может чаще возникать у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами или инсулином. При применении норфлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение норфлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения норфлоксацином у пациентов пожилого возраста и у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Нарушения со стороны органа зрения

При появлении нарушения зрения или любом другом изменении со стороны органа зрения следует немедленно обратиться к окулисту.

Псевдомембранозный колит

Применение норфлоксацина может приводить к развитию псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*. В этом случае необходимо отменить препарат и назначить соответствующее лечение (применение ванкомицина внутрь или метронидазола). Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

Нарушение функции печени

При применении норфлоксацина сообщалось о случаях развития холестатического гепатита. Пациента следует проинформировать о том, что в случае появления симптомов

нарушения функции печени (анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, боль в животе) необходимо обратиться к врачу прежде, чем продолжить лечение норфлоксацином.

Вспомогательные вещества

Краситель солнечный закат желтый (E110)

Входящий в состав препарата азокраситель (E110) (краситель солнечный закат желтый (E110)) может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нитрофурантоин

Как и при применении других органических кислот, обладающих антибактериальным действием, между норфлоксацином и нитрофурантоином в условиях *in vitro* был продемонстрирован антагонизм. Поэтому норфлоксацин и нитрофурантоин не следует применять одновременно.

Диданозин

Препараты, содержащие диданозин, не следует применять одновременно или в течение 2 часов после применения норфлоксацина в связи с возможным влиянием данных препаратов на всасывание норфлоксацина и последующим снижением его концентрации в сыворотке крови и моче.

Кофеин

Некоторые хинолоны, включая норфлоксацин, ингибируют метаболизм кофеина. Это может привести к уменьшению клиренса кофеина и увеличению его периода полувыведения ($T_{1/2}$), что в случае одновременного применения норфлоксацина и препаратов, содержащих кофеин, может привести к увеличению концентрации кофеина в плазме крови.

НПВП

Одновременное применение НПВП (кроме ацетилсалициловой кислоты) и хинолонов, включая норфлоксацин, может увеличить риск стимуляции ЦНС и последующего развития судорожных припадков. Поэтому у лиц, одновременно получающих терапию НПВП, норфлоксацин следует применять с осторожностью.

Фенбуфен

Данные, полученные в исследованиях на животных, показали, что одновременное применение хинолонов и фенбуфена может вызывать судороги. Поэтому хинолоны и фенбуфен не следует применять одновременно.

Гормональные контрацептивы

Некоторые антибактериальные средства, такие как хинолоны, ослабляют действие гормональных контрацептивов.

Циклоспорин

Сообщалось об увеличении концентрации циклоспорина в сыворотке крови при одновременном применении норфлоксацина. Следует контролировать концентрацию циклоспорина в сыворотке крови и, в случае одновременного применения этих препаратов, надлежащим образом корректировать дозу циклоспорина.

Варфарин

Хинолоны, включая норфлоксацин, могут усиливать действие антикоагулянтов для приема внутрь, в том числе варфарина, его производных или аналогичных препаратов. Если не удастся избежать одновременного применения этих препаратов, следует контролировать протромбиновое время или другие соответствующие параметры свертываемости крови.

Хинолоны, в т. ч. норфлоксацин, в условиях *in vitro* ингибируют изофермент CYP1A2. Одновременное применение с лекарственными препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP1A2 (например, кофеин, клозапин, ропинирол, такрин, теофиллин, тизанидин), при обычном дозировании может привести к повышению концентрации его субстратов в плазме крови. В связи с чем необходимо наблюдение за пациентами, принимающими эти препараты одновременно с норфлоксацином.

Теофиллин

При одновременном применении норфлоксацина и теофиллина следует контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови и корректировать его дозу, так как норфлоксацин снижает клиренс теофиллина на 25 % и может наблюдаться развитие соответствующих нежелательных побочных эффектов.

Антацидные средства, содержащие гидроксид алюминия или магния, а также препараты, содержащие железо, цинк, кальций, сукральфат

Препараты кальция, препараты, содержащие железо, цинк, антациды или сукральфат, не следует применять одновременно с норфлоксацином, так как это может уменьшить всасывание норфлоксацина и, соответственно, снизить концентрацию в сыворотке крови и моче. Норфлоксацин следует принимать за 2 часа до или не менее чем через 4 часа после приема этих препаратов внутрь. Это ограничение не распространяется на антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов.

Питательные растворы для приема внутрь и молочные продукты (мягкие или жидкие молочные продукты, такие как йогурт) уменьшают всасывание норфлоксацина. Поэтому

норфлоксацин следует принимать по меньшей мере за 1 час до или через 2 часа после приема таких питательных растворов и продуктов.

Лекарственные средства, снижающие судорожный порог

Одновременное применение с лекарственными средствами, снижающими судорожный порог, может привести к развитию эпилептиформных припадков.

Глюкокортикостероиды

Одновременное применение с глюкокортикостероидами может способствовать увеличению риска развития тендинита или разрыва сухожилий.

Гипогликемические средства

Норфлоксацин может усиливать терапевтическое действие гипогликемических препаратов (производные сульфонилмочевины), поэтому необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови. При одновременном приеме с глибенкламидом возможно развитие тяжелой гипогликемии.

Одновременный прием норфлоксацина с препаратами, обладающими потенциальной способностью понижать артериальное давление, может вызывать резкое его снижение. В связи с этим в таких случаях, а также при одновременном введении с барбитуратами и другими лекарственными средствами для общей анестезии следует контролировать частоту сердечных сокращений, артериальное давление и показатели электрокардиограммы (ЭКГ).

Препараты, удлиняющие интервал QT

Норфлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует применять с осторожностью у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT (например, цизаприд, антиаритмические препараты IA и III классов, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики, противогрибковые препараты, производные имидазола, некоторые антигистаминные препараты, в том числе астемизол, терфенадин, эбастин) (см. раздел 4.4.).

Пробенецид может снижать экскрецию норфлоксацина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Безопасность применения при беременности и в период грудного вскармливания не изучена. Препарат противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.). При необходимости назначения препарата Нолицин грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел 4.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами. Следует принимать во внимание потенциальную возможность развития таких побочных эффектов, как головокружение, сонливость и расстройства зрения. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздерживаться от указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: 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). Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

СОК	Нежелательные реакции	Частота встречаемости
Инфекции и инвазии	Вагинальный кандидоз	Редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, удлинение протромбинового времени	Нечасто
	Гемолитическая анемия (обычно связана с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы)	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции	Редко
	Реакции гиперчувствительности	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	Тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы	Частота неизвестна
Психические нарушения	Смена настроения, спутанность сознания, страх,	Редко

	галлюцинации, депрессия, беспокойство, раздражительность, эйфория, дезориентация, психические нарушения и психотические реакции	
Нарушения со стороны нервной системы*	Головная боль, головокружение, сонливость	Нечасто
	Парестезия, бессонница, нарушения сна, полинейропатия, включая синдром Гийена-Барре, судороги	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения*	Нарушение зрения, повышенная слезоточивость	Редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*	Звон в ушах	Редко
Нарушения со стороны сердца**	Тахикардия, аритмия, в том числе желудочковая аритмия и тахикардия типа «пируэт» (зарегистрированы преимущественно у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT на ЭКГ), удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4. и 4.9.)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов**	Васкулит с петехиями и геморрагическими папулами	Редко
Желудочно-кишечные нарушения	Изжога, боль и спазмы в животе, диарея, тошнота	Нечасто
	Рвота, анорексия, псевдомембранозный колит,	Редко

	панкреатит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Холестатический гепатит, гепатит	Часто
	Желтуха	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Часто
	Кожные реакции, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), многоформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), фоточувствительность (см. раздел 4.4.), зуд, крапивница, ангионевротический отек. Развитие фоточувствительности наблюдалось у пациентов, которые во время терапии хинолоновыми антибиотиками находились на солнце или подвергались более сильному солнечному излучению (фототоксические реакции, фотосенсибилизация, сопровождающаяся образованием пузырьков, покраснением и отеком кожи) (см. раздел 4.4.)	Редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*	Рабдомиолиз	Нечасто
	Тендинит, тендосиновит, миалгия и (или) артралгия, воспаление суставов	Редко
	Разрывы сухожилий	Очень редко

	(например, ахиллова сухожилия) – обычно при наличии предрасполагающих факторов, ухудшение симптомов миастении (см. раздел 4.4.)	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Кристаллурия	Нечасто
	Повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови, интерстициальный нефрит	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения*	Усталость	Редко
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровней трансаминаз, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижение гематокрита	Нечасто

* В очень редких случаях при применении хинолонов и фторхинолонов, иногда независимо от исходно имеющихся факторов риска, были зарегистрированы длительно сохраняющиеся (до нескольких месяцев или лет), инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции на препарат, затрагивающие несколько, а иногда и множество, классов систем органов и органов чувств (включая такие реакции, как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии, связанные с парестезиями, депрессия, повышенная утомляемость, нарушение памяти, нарушение сна, а также нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния) (см. раздел 4.4.).

** У пациентов, получавших фторхинолоны, были отмечены случаи аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненные разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого клапана сердца (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. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13 БЦ, «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am; vigilance@pharm.am; letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am/>

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 05 08

Адрес эл. почты: dlomt@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота, диарея; в тяжелых случаях – головокружение, сонливость, «холодный» пот, спутанность сознания, судороги, одутловатое лицо без изменения основных гемодинамических показателей.

Лечение

Промывание желудка, адекватная гидратационная терапия с форсированным диурезом и симптоматическая терапия. Требуется обследование и наблюдение в стационаре в течение нескольких дней. Следует контролировать ЭКГ из-за возможного удлинения интервала QT. Специфического антидота нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; производные хинолона; фторхинолоны

Код АТХ: J01MA06

Механизм действия

Противомикробное средство из группы фторхинолонов. Оказывает бактерицидное действие. Воздействует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию и, таким образом, стабильность ДНК бактерий. Дестабилизация цепи ДНК приводит к гибели бактерий. Обладает широким спектром антибактериального действия.

Фармакодинамические эффекты

Активен в условиях *in vitro* и *in vivo* в отношении следующих микроорганизмов: грамположительные аэробы – *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*; грамотрицательные аэробы – *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.

Активен в условиях *in vitro* в отношении следующих микроорганизмов: грамотрицательные аэробы – *Citrobacter diversus*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter agglomerans*, *Haemophilus ducreyi*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Providencia*

alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas stutzeri; прочие – Ureaplasma urealyticum.

Неактивен в отношении облигатных анаэробов.

Резистентность, обусловленная спонтанными мутациями, встречается редко. В редких случаях энтеробактерии проявляют резистентность к препарату. Резистентность чаще развивается со стороны Pseudomonas aeruginosa и метициллин-резистентных штаммов стафилококков. Резистентность не опосредована плазмидами. Она является следствием хромосомных мутаций в бактериальной ДНК-гиразе. Между норфлоксацином и другими фторхинолонами возможно развитие перекрестной резистентности. Штаммы, резистентные к налидиксовой и пипемидовой кислоте, восприимчивы к норфлоксацину.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Норфлоксацин быстро, но не полностью (30–40 %) всасывается после приема внутрь. Прием пищи замедляет абсорбцию препарата. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1–2 часа и составляет от 0,8 до 1,5 мкг/мл в зависимости от дозы (200–400 мг).

Распределение

Низкая величина связывания норфлоксацина с белками плазмы крови (10–15 %) и высокая растворимость в липидах обуславливают большой объем распределения препарата и хорошее проникновение в органы и ткани (паренхима почек, яичники, жидкость семенных канальцев, предстательная железа, матка, органы брюшной полости и малого таза, желчь, грудное молоко). Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Через 2–3 часа после приема внутрь норфлоксацина в дозе 400 мг концентрация в моче превышает 200 мкг/мл, в течение 12 часов она поддерживается на уровне 30 мкг/мл. При pH мочи 7,5 растворимость норфлоксацина снижается.

Метаболизм

Метаболизируется в печени.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 3–4 часа. Выводится почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. В течение 24 часов с момента приема 32 % дозы выводится почками в неизменном виде, 5–8 % – в виде метаболитов, с желчью выделяется около 30 % принятой дозы.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования острой токсичности выявили низкую токсичность норфлоксацина у лабораторных животных.

LD50 при пероральном введении у мышей, крыс и собак превышала 2 г/кг массы тела. LD50 при внутрибрюшинном введении у мышей составляла 0,789 г/кг массы тела и 1,175 г/кг массы тела у самцов и самок соответственно, у крыс – 0,769 г/кг массы тела и 1,295 г/кг массы тела у самцов и самок соответственно. LD50 при внутривенном введении у мышей составляла 0,220 г/кг массы тела и 0,237 г/кг массы тела у самцов и самок соответственно, у крыс – 0,270 г/кг массы тела и 0,245 г/кг массы тела у самцов и самок соответственно. LD50 при внутримышечном введении у мышей составляла 0,470 г/кг массы тела и 0,480 г/кг массы тела у самцов и самок соответственно, у крыс превышала 0,5 г/кг массы тела, тогда как LD50 при подкожном введении превышала 1,5 г/кг массы тела у самцов и самок. После перорального и подкожного введения мышам и крысам признаки токсичности и летальные исходы отсутствовали. Как у мышей, так и у крыс отмечались нарушения походки и затрудненные движения после внутрибрюшинного введения, а после внутривенного введения наблюдались тонические мышечные спазмы и седативный эффект. Различия между полами заметны при внутрибрюшинном введении: самцы мышей и крыс были более чувствительны, чем самки.

Исследования токсичности при многократном применении у крыс, собак и обезьян выявили низкую токсичность норфлоксацина. При многократном введении высоких доз отмечалась нефротоксичность. У крыс и собак наблюдалась кристаллурия при введении высоких доз и pH мочи ≥ 6 . У молодых животных длительное применение препарата приводило к поражению суставных хрящей.

Исследования репродуктивной токсичности не показали воздействия норфлоксацина на фертильность и репродуктивную функцию. Норфлоксацин не обладает тератогенным потенциалом и проявлял эмбриотоксические свойства только у матерей с признаками токсичности на фоне введения высоких доз норфлоксацина. Влияние на пери- и постнатальное развитие потомства отсутствовало.

Мутагенное воздействие норфлоксацина отсутствует. В долгосрочных исследованиях на лабораторных животных канцерогенного действия норфлоксацина отмечено не было.

Эффекты препарата в доклинических исследованиях наблюдались только при уровнях экспозиции, которые достаточно сильно превышали максимальную экспозицию у человека, что указывает на малую значимость этих эффектов для клинической практики.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Повидон K-25

Карбоксиметилкрахмал натрия

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Вода очищенная (для гидратации)

Оболочка пленочная

Гипромеллоза

Тальк

Титана диоксид (E171)

Краситель солнечный закат желтый (E110)

Пропиленгликоль

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве на АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

1 или 2 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

При расфасовке и (или) упаковке на ООО «КРКА-РУС», Россия

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

1 или 2 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

При упаковке на АО «Вектор-Медика», Россия

1 или 2 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

При производстве на ООО «КРКА-РУС», Россия

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, д. 19, офис 207

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Факс: + 7 (727) 311 08 12

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000785)-(PT-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 13 мая 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

2 мая 2023 г.

Общая характеристика лекарственного препарата Нолицин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://www.eaeunion.org>.