



ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА НОЛИЦИН®

Препаратнинг савдо номи: Нолицин®

Таъсир этувчи модда (ХПН): норфлоксацин

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Плёнка қобик билан қопланган 1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

Ядроси:

фаол модда: 400,0 мг норфлоксацин;

ёрдамчи моддалар: повидон, натрий крахмал гликоляти (А тури), микрокристалл целлюлоза, сувсиз коллоид кремний диоксиди, магний стеарати, тозаланган сув.

Қобиғи: гипромеллоза, тальк, титан диоксиди (E171), сарик қуёш шафағи бўёвчиси (E110), пропиленгликоль.

Таърифи: думалоқ шаклли, бироз икки томонлама қавариқ, тўқ сарик рангли, бир томони рискали плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Микробларга қарши препаратлар - хинолон ҳосилалари. Фторхинолонлар. Норфлоксацин.

АТХ коди: J01MA06

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Норфлоксацин - уроантисептик, тизимли инфекцияларни даволаш учун қўлланилмайди. У грамманфий аэробларга қарши ва баъзи грамусбат бактерияларга қарши самарали. Унинг антибактериал самараси рНнинг паст қийматларида ва магний ионларининг юқори концентрациясида пасаяди.

Норфлоксацин қўлланилишида ҳаммасидан ҳам тез-тез учрайдиган инфекцияларни чакирувчи бактериялар учун МПК₉₀ жадвали:

Бактерия	МПК ₉₀ (мг/мл)
Кўпчилик энтеробактериялар*	0,015-2
<i>Serratia marcescens</i>	3,1
<i>Providencia stuarti</i>	3,1
<i>Salmonella</i> spp.	<1
<i>Shigella</i> spp.	<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. *Pseudomonas* ва *Acinetobacter*нинг бошқа штамлари норфлоксацинга камроқ сезувчан. Стафилококклар ва стрептококклар шунингдек норфлоксацинга ҳам камроқ сезувчан (сезувчанлик сезиларли ўзгаради) (МПК₉₀ 1 мг/млдан 32 мг/млгача ташкил қилади). Норфлоксацин кўпчилик клиник аҳамиятга эга бўлган анаэроб бактерияларга қарши

деярли самарасиз. У фақат баъзи *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* ва *Veillonella spp.* штаммларга таъсир қилади. Норфлоксацинга камроқ сезувчанликка *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ва *Ureaplasma*лар эга.

Таъсир механизми

Норфлоксацин таъсири бактериал хужайрага ДНК синтезини сусайтириш қобилияти билан боғлиқ. Асосий самара ДНК-гираза (топоизомераза II) ферментини ингибиция қилишдан иборат.

Гиразалар ДНК занжирларини парчалаши, кейин эса узилган ДНК занжири, хинолонлар ва гиразадан мажмуа ҳосил бўлиши аниқланган.

Ҳосил бўлувчи мажмуа ДНК занжирининг такроран уланишига тўсқинлик қилади ва унинг фазовий хусусиятларини ўзгартиради. Бундай ДНК меъёрда фаолият юритишга қодир бўлмай қолади. Кейинги босқичда бундай ДНК катта бўлмаган фрагментларга парчаланadi. Хинолонларнинг микробларга қарши таъсири гиразанинг фаоллигини оддий сусайтиришга қараганда кўп даражада мажмуани ҳосил бўлиши билан боғлиқ. Бейхтиёр мутациялар билан чакирилган резистентлик кам ҳолларда ривожланади. Энтеробактерияларда кам ҳолларда резистентлик ривожланади. Резистентлик кўпинча *Pseudomonas aeruginosa* ва стафилококклар штаммларининг метицилин-турғунлигида ривожланади. Резистентлик плазмидлар билан узатилмайди. У бактериал ДНК гиразанинг хромосом мутацияси натижаси ҳисобланади. Норфлоксацин ва бошқа хинолонлар ўртасида кесишувчан резистентлик ривожланиши мумкин. Налидикс ва пипемидин кислоталарга турғун штаммлар норфлоксацинга мойилдир.

Фармакокинетикаси

Меъда-ичак йўлидан сўрилиши тўлиқ эмас, қабул қилинган дозанинг 30-40%. Қон плазмасида максимал концентрация ичга қабул қилингандан кейин 1-2 соат ўтиб эришилади. "Мувозанлашган ҳолатга" 2 кун давомида эришилади.

Норфлоксациннинг тахминан 15% қон плазмаси оксиллари билан боғланади. Оксиллар билан паст даражада боғланиши препаратга организмнинг тўқималарига ва суяқ муҳитига осон ва тез кириб бориш имконини беради.

Турли тўқималарда норфлоксациннинг концентрацияси жадвалда келтирилган:

Организм суяқликлари ёки тўқималари	Концентрация
Буйраклар паренхимаси	7,3 мкг/г
Простата	2,5 мкг/г
Сийдик қопи девори	3,0 мкг/г
Уруғлик суяқлиги	2,7 мкг/мл
Мояклар	1,6 мкг/г
Бачадон бўйинчаси	3,0 мкг/г
Тухумдонлар	1,9 мкг/г
Қин	4.3 мкг/г
Сафро	6,9 мкг/мл

Ичга қабул қилинган норфлоксацин (50 мг/кг) йўлдош тўсиқ орқали кириб боради, унинг ҳомила тўқималаридаги концентрацияси эса оналик зардоб концентрацияларидан тахминан 10%га ташкил қилади.

Кунига икки марта 400 мг доза буйраклардаги концентрацияни 3,9 мкг/гдан 16,2 мкг/ггача таъминлайди, бу қондаги концентрациядан аҳамиятли (100 - 300 марта) юқори. 400 мг доза қабул қилинганидан кейин сийдикдаги максимал концентрацияга 2 соат ўтиб эришилади ва тахминан 478 мг/лни ташкил қилади; простатадаги концентрация пастроқ (0,7 - 4,7 мкг/г), аммо қондаги концентрациялардан юқори.

Сафрода ва умумий сафро йўлида норфлоксациннинг концентрацияси 0,15 мкг/гдан 4,5 мкг/ггача ва мувофиқ тарзда 0,4 мкг/гдан 4 мкг/ггача ташкил қилади, бу қон

концентрациясидан 3 - 7 марта юқори. Препаратнинг юқори концентрациялари шунингдек жигарда ҳам аниқланган.

Бачадондаги ва киндаги концентрациялар 400 мг дозани бир марта қабул қилингандан кейин қондаги концентрациядан 2 - 3 марта юқори бўлади. Балғамда, бодомсимон безларда, тухумдонларда ва ўт қопи деворларида қондаги концентрациялар билан бир хил ёки озгина паст.

Сийдикда норфлорксациннинг концентрациялари сийдик чиқарувчи йўллارнинг инфекцияларини кўпчилик кўзгатувчилари учун МПК₉₀ дан 100 марта юқори. Ахлатда препарат концентрациялари шунга ўхшаш тарзда кўпчилик ичак патоген микроорганизмлар учун МПК₉₀дан сезиларли юқоридир.

Норфлорксацин фақат аҳамиятли бўлмаган даражада метаболизацияга учрайди. 80% норфлорксацин организмдан ўзгармаган кўринишда чиқарилади. Норфлорксацин жигарда метаболизацияга учрайди, асосий метаболити - оксоҳосила. Хинолон ҳалқаси ҳосилалари - амина-, ацетил-, формил- ва 2-аминоэтиламино каби бошқа метаболитлар катта бўлмаган миқдорларда мавжуд.

Норфлорксацин организмдан сийдик, ахлат ва сафро билан чиқарилади. Ярим чиқарилишнинг биологик вақти 3-4 соатни ташкил қилади.

Ичга 100 - 800 мг қабул қилингандан кейин 24 соат давомида қабул қилинган дозанинг 33 - 39% сийдик билан чиқарилади.

Анча юқори дозаларни (1600 мг) қабул қилишда сийдик билан 47,8% чиқарилади, улардан 5 - 8% метаболизацияга учрайди.

Норфлорксацин коптокча филтрация ва каналчали секреция йўллари билан, катта бўлмаган даражада норфлорксацин - сафро билан (2 - 3%) чиқарилади.

Перорал қабул қилинган дозанинг қабул қилинганини 30% дан ортиғи ахлат билан чиқарилади.

Буйрак етишмовчилигида норфлорксациннинг фармакокинетикасининг ўзгариши буйракларнинг шикастланиш даражасига боғлиқ. Максимал концентрацияга эришиш вақтини узайиши, ярим чиқарилишнинг биологик вақтини ва чиқарилиш давомийлигининг ортиши каби бўлган фармакокинетик ўзгаришларга қарамасдан, сийдик йўлларидаги норфлорксациннинг концентрацияси инфекцияларни самарали даволаш учун етарлича юқори.

Қўлланилиши

Даволаш:

- аёлларда ўткир ва такрорланувчи цистит

Аёлларда ўткир ёки қайталанувчи циститда норфлорксацинни фақат бундай инфекцияларни даволаш учун одатда тавсия этилувчи бошқа антибактериал воситаларнинг қўлланилиши мақсадга мувофиқ ҳисобланмаган вақтда қўллаш керак.

- пастки сийдик чиқариш йўллариининг ўткир инфекцияси
- сурункали бактериал простатит
- гонорея
- бактериал гастроэнтерит (масалан, саёҳатчи диареяси) да қўлланади.

Қўллаш усули ва дозалари

Хавфсизлик бўйича маълумотларнинг мавжуд эмаслиги муносабати билан, Нолицин® ни болаларда қўллаш мумкин эмас.

Нолицин® ни оч қоринга овқатдан олдин камида 1 соат аввал ёки овқатдан кейин 2 соат ўтиб қабул қилинади ва етарлича миқдордаги суюқлик ичилиши керак.

Даволаш вақтида меъёрадаги диурезни қўллаб туриш зарур.

Қўлланилиши	Суткалик дозаси	Даволашнинг давомийлиги
<i>Даволаш</i>		
Аёлларда ўткир цистит	2 x 200-400 мг	3 - 7 кун
Аёлларда циститнинг такрорланиши	2 x 400 мг	7 - 14 кун
Эркакларда пастки сийдик чиқариш йўллариининг ўткир инфекцияси	2 x 400 мг	7 - 14 кун
Сурункали бактериал простатит	2 x 400 мг	4 - 6 ҳафта ёки ундан ортиқ
Гонорея*	2 x 400 мг	3 - 7 кун
Бактериал гастроэнтерит	2 x 400 мг	5 кундан

* Гонорейда шунингдек кунига 2-3 таблеткадан буюриш мумкин.

Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар

Агар креатинин клиренси 0, 33 мл/с (20 мл/минут)дан паст ёки қон зардобиди креатинин концентрацияси 400 ммоль/л (4, 5 мг/100 мл)дан ортиқ бўлса, Нолицин® препаратининг дозасини камайтириш тавсия қилинади. Дозани икки марта камайтириш ёки қабул қилишлар орасидаги оралиқни ошириш мумкин.

Гемодиализ ўтказилаётган пациентларга, диурезни қўллаб туриш шароитида, шунингдек одатдаги дозани икки мартага камайтириш тавсия этилади.

Диурезни қўллаб туриш билан доимий амбулатор перитонеал диализ (ДАПД) ўтказилаётган пациентларга, буйраклар фаолияти меъёрда бўлган пациентлардагидек худди шундай дозани буюриш мумкин.

Ножўя таъсирлари

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) томонидан тавсия этилаётган ножўя самараларнинг ривожланиш тез-тезлигининг таснифланиши: жуда тез-тез $\geq 1/10$, тез-тез $\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача, тез-тез эмас $\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача, кам ҳолларда $\geq 1/10000$ дан $< 1/1000$ гача, жуда кам ҳолларда $< 1/10000$, тез-тезлиги номаълум - мавжуд бўлган маълумотлар асосида баҳоланиши мумкин эмас.

Қон ва лимфатик тизим томонидан бузилишлар:

тез-тез: нейтропения, тромбоцитопения;

тез-тез эмас: эозинофилия, лейкопения, гематокритнинг пасайиши, гемоглобиннинг пасайиши;

тез-тезлик номаълум: агранулоцитоз, гемолитик анемия.

Иммун тизими томонидан бузилишлар:

тез-тезлик номаълум: анафилактоид реакциялар, ангионевротик шиш, нафас сикиши, васкулит, токсик эпидермал некролиз, лейкоцитокластик васкулит, эозинофилия ва тизимли симптоматикали дори тошмаси (DRESS-синдроми), ёмон сифатли экссудатив эритема (Стивенс-Джонсон синдроми), мультиформ эритема, эксфолиатив дерматит, фотосенсибилизация.

Модда алмашинуви ва озиқланиш томонидан бузилишлар:

тез-тезлик номаълум: гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперкалиемия, оғир гипогликемия, гипогликемик кома ривожланишгача, айниқса кекса ёшдаги пациентларда, перорал гипогликемик препаратлар ёки инсулин қабул қилаётган қандли диабет бўлган пациентларда.

Руҳий бузилишлар:

тез-тез эмас: ҳавотир, депрессия;

жу́да кам ҳолларда: безовталиқ, ғазабланишлиқ, қўрқув ҳисси, галлюцинациялар;

тез-тезлиги номаълум: руҳий бузилишлар (жумладан онгнинг чалкашлиғи), диққатнинг бузилиши, дезориентация, ажитация, асабийлик, хотиранинг бузилиши, делирий.

Нерв тизими томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: бармоқларда игна санчиши ҳисси, бош оғриғи, бош айланиши;

кам ҳолларда: чарчоқлик, уйқусизлик;

жуда кам ҳолларда: уйқучанлик;

тез-тезлик номаълум: атаксия, периферик нейропатия, гипестезия, парестезия, тиришишлар, миоклония, тремор, Гийен-Барре синдроми, ҳушдан кетиш ҳолатлари.

Кўриш аъзолари томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: кўришнинг қабул қилинишини ноаниқлиги;

тез-тезлик номаълум: диплопия, нистагм.

Эшитиш аъзолари томонидан бузилишлар ва лабиринт бузилишлар:

тез-тезлик номаълум: эшитишнинг пасайиши/йўқолиши, қулоқлардаги шовқин.

Юрак томондан бузилишлар:

тез-тез эмас: миокард инфаркти, юрак уришини ҳис этиш;

тез-тезлик номаълум: тахикардия, аритмия, жумладан қоринчали аритмия ва "пируэт" туридаги тахикардия (электрокардиограммада [ЭКГ] QT оралиғини узайтириш хавфи омиллари бўлган пациентларда устунликлар қайд этилган), ЭКГда QT оралиғининг узайиши.

Қон томирлар томонидан бузилишлар:

кам ҳолларда: васкулит;

тез-тезлиги номаълум: постурал гипотензия, артериал босимнинг пасайиши.

Овқат ҳазм қилиш тизими томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: қабзият, тўғри ичакда ва анусдаги оғриқ, оғиз бўшлиғининг шиллиқ қаватини куруқлиги, меъданинг қайнаши, диспепсия, метеоризм, оғиз бўшлиғининг шиллиқ қаватини бузилиши, ануснинг қичишиш, анорексия, қориндаги оғриқ, диарея, кўнгил айланиши;

кам ҳолларда: қусиш, иштаҳанинг пасайиши, сохта мембраноз энтероколит (узоқ муддат қўллашда);

тез-тезлик номаълум: панкреатит, стоматит, дисгевзия, оғиздаги тахирлик.

Жигар ва сафро чиқарувчи йўллар томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: қон плазмасида "жигар" трансаминазаларининг фаоллигини ошиши;

тез-тезлик номаълум: гепатит (жумладан холестатик), сарикқасал, жигар етишмовчилиги (жумладан ўлим оқибати билан), жигар некрози.

Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилиш:

тез-тез эмас: тошма;

кам ҳолларда: тери қичишиши, эшакеми, шишишлар.

Суяк-мушак ва уловчи тўқималар томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: бурсит;

жуда кам ҳолларда: тендинитлар, пайларнинг узилиши (одатда мойиллик омиллари мавжудлигида);

тез-тезлик номаълум: артрит, миалгия, артралгия, *gravis* миастениясининг зўриқиши, мушакларнинг спазми.

Буйраклар ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: буйрак коликаси, кристаллурия;

кам ҳолларда: қон плазмасида мочевино ва креатининнинг концентрацияларини ошиши;

тез-тезлик номаълум: интерстициал нефрит, дизурия, полиурия, альбуминурия, буйраклар етишмовчилиги, гломерулонефрит, уретрал қон кетиши.

Лаборатор ва инструментал маълумотлар:

тез-тез: қон плазмасида аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) фаоллигининг ошиши, протеинурия;

тез-тезлик номаълум: қон плазмасида лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК) фаоллигининг ошиши, гиперкалиемия, протромбин вақтнинг узайиши, глюкозурия, кандидурия, цилиндринурия, гематурия.

Юбориш жойида умумий бузилишлар ва нуқсонлар:

тез-тез: астения;

тез-тез эмас: гипергидроз, белдаги оғриқ, қўкракдаги оғриқ, безгак, бармоқларнинг ва кафтнинг шишиши, эт увишиши, шиш, дисменорея;

тез-тезлик номаълум: кандидоз, жумладан бачсадоннинг, дисфагия.

Хнолонлар ва фторхинолонларни қўллаш билан ўзаро боғлиқ бўлган, баъзи ҳолатларда хавфнинг олдиндан келувчи омилларининг мавжудлигидан қатъий назар, турли, баъзида одам организмнинг ва сезиш органларининг бир нечта тизимларига таъсир билан жуда кам учрайдиган, узоқ давом этадиган (бир неча ой ёки йил давом этувчи) инвалидизация қилувчи, потенциал қайтирилмайдиган жиддий ножўя реакцияларнинг (жумладан тендинит, пайларнинг узилиши, артралгия, оёқ-қўллардаги оғриқлар, юришнинг бузилиши, парестезия билан уюшган невропатиялар, депрессия, қувватсизлик, хотира, уйку, эшитиш, кўриш, таъм ва ҳид билишнинг бузилиши каби ножўя реакцияларнинг) ривожланиши ҳақида хабарлар олинган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Норфлоксацинга, препаратнинг ёрдамчи компонентларига ва бошқа хинолонларга юқори сезувчанлик;
- фторхинолонларни қабул қилиш билан боғлиқ бўлган, жумладан анамнезда, тендинит, тендовагинит, пайларнинг узилиши;
- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназанинг танқислиги;
- болалар ва ўсмирлар ёши (18 ёшгача);
- ҳомиладорлик ва лактация даврида қўллаш мумкин эмас.

Эҳтиёткорлик билан

Бош моя томирларининг атеросклерози, анамнезда миёда қон айланишининг бузилиши, ацетилсалицил кислотага аллергия реакцияларнинг мавжудлиги, марказий нерв тизимининг (МНТ) органик касалликлари, тиришиш реакцияларга берилувчанлик, эпилепсия, психозлар ва анамнезда бошқа руҳий бузилишлар, буйрак/жигар етишмовчилиги, жигар порфирияси, қандли диабет, QT ораллигининг туғма узайиши синдроми, юрак касалликлари (юрак етишмовчилиги, миокард инфаркти, брадикардия), электролит мувозанатининг бузилиши (масалан, гипокалиемия, гипомagneмиемия), буйрак, юрак, ўпкалар трансплантациясидан кейинги ҳолатлар, кекса ёшдаги пациентлар (60 ёшдан катта), аёлларда, *gravis* миастенияси, глюкокортикостероид препаратларни, QT ораллигини узайтирувчи дори препаратларини (цизаприд, IA ва III-синф антиаритмик препаратлар, трициклик ва тетрациклик антидепрессантлар, нейролептиклар, макролидлар, замбуруғларга қарши препаратлар, имидазола ҳосилалари, баъзи антигистамин препаратлар, жумладан астемизол, терфенадин, эбастин) бир вақтда қўллаш, умумий анестезия учун дори воситаларини ва барбитуратларни бир вақтда қўллаш, артериал босимни пасайтирувчи дори воситаларини бир вақтда қўллаш, CYP1A2 изофермент ингибиторлари (кофеин, клозапин, ропинирол, такрин, теofilлин, тизанидин каби) билан бир вақтда қўллаш, бош миёнинг тиришишга тайёрлик остонасини пасайтирувчи препаратлар (фенбуфен, бошқа ностероид яллиғланишга қарши препаратлар [НЯҚП]) билан бир вақтда қўллаш, нитрофурантоин билан бир вақтда қўллаш, юқори жисмоний фаоллик, анамнезда пайларнинг шикастланиши.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Нитрофурантоин

Антибактериал таъсирга эга бўлган бошқа органик кислоталарни қўллашдаги каби, *in vitro* шароитларида норфлоксацин ва нитрофурантоин ўртасида антагонизм намоиш этилган. Шунинг учун норфлоксацин ва нитрофурантоинни бир вақтда қўллаш керак бўлмайди.

Диданозин

Диданозин сақловчи препаратларни норфлоксациннинг сўрилишига ва унинг кейинчалик қон зардобиди ва сийдикда концентрациясининг пасайишига ушбу препаратларнинг эҳтимолли таъсири муносабатида норфлоксацин билан бир вақтда ёки унинг қўлланилишидан кейин 2 соат ўтиб қўлаш мумкин эмас.

Кофеин

Баъзи хинолонлар, жумладан норфлоксацин, кофеин метаболизмини ингибиция қилади. Бу кофеин клиренсининг ошишига ва $T_{1/2}$ нинг ортишига олиб келиши мумкин, бу норфлоксациннинг ва кофеин сақловчи препаратларнинг бир вақтда қўлланилиш ҳолатида қон плазмасида кофеин концентрациясининг ортишига олиб келиши мумкин.

НЯҚП

Няқп ва хинолонларнинг, жумладан норфлоксациннинг бир вақтда қўлланилиши МНТнинг стимуляцияси хавфини ва тиришиш хуружларини кейинги ривожланишини ошириши мумкин. Шунинг учун НКЯП билан бир вақтда даволанаётган шахсларда норфлоксацинни эҳтиёткорлик билан қўлаш керак.

Фенбуфен

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотларда олинган маълумотлар хинолонларнинг ва фенбуфеннинг бир вақтда қўлланилиши тиришишларни чақириши мумкинлигини кўрсатди. Шунинг учун хинолонларни ва фенбуфенни бир вақтда қўлаш керак бўлмайди.

Гормонал контрацептивлар

Хинолонлар каби баъзи антибактериал воситалар гормонал контрацептивларнинг таъсирини сусайтиради.

Циклоспорин

Норфлоксациннинг бир вақтда қўлланилишида қон зардобиди циклоспориннинг концентрациясининг ортиши ҳақида хабар берилган. Қон зардобиди циклоспориннинг концентрациясини назорат қилиш ва ушбу препаратларнинг бир вақтда қўлланилиш ҳолатида циклоспоринни дозасига ўрнатилган тарзда тузатиш киритиш керак.

Варфарин

Хинолонлар, жумладан норфлоксацин, ичга қабул қилиш учун антикоагулянтларнинг, жумладан варфариннинг, унинг ҳосилаларини ёки шунга ўхшаш препаратларнинг таъсирини кучайтириши мумкин. Агар ушбу препаратларнинг бир вақтда қўлланилишидан сақланиш имкони бўлмаса, қон ивишининг протромбин вақти ёки бошқа мувофиқ параметрларни назорат қилиш керак.

Хинолонлар, жумладан норфлоксацин, *in vitro* шароитларида CYP1A2 изоферментини ингибиция қилади. CYP1A2 изоферментини метаболизация қилувчи дори препаратлар (масалан, кофеин, клозапин, ропинирол, такрин, теофиллин, тизанидин) билан бир вақтда қўлланилиши, одатий дозалашда унинг субстратларининг қон плазмасидаги концентрациясини ортишига олиб келиши мумкин. Шу муносабат билан, ушбу препаратларни норфлоксацин билан бир вақтда қабул қилаётган пациентлар устидан кузатиш зарур.

Теофиллин

Норфлоксацин ва теофиллиннинг бир вақтда қўлланилиш вақтида қон плазмасида теофиллиннинг концентрациясини назорат қилиш ва унинг дозасига тузатиш киритиш керак, чунки норфлоксацин теофиллиннинг клиренсини 25% га пасайтиради, ва мувофиқ номувофиқ дозаларнинг ривожланиши кузатилиши мумкин.

Алюминий ёки магний гидроксидини сақловчи антацид воситалар, ҳамда темир, рух, кальций, сукральфат сақловчи препаратлар

Кальций препаратлари, темир, рух, антацидлар ёки сукральфат сақловчи препаратларни норфлоксацин билан бир вақтда қўлаш керак эмас, чунки бу норфлоксациннинг сўрилишини камайитириши ва, мувофиқ, қон зардобиди ва сийдикда концентрациянинг пасайиштириши мумкин. Норфлоксацинни ушбу препаратлар ичга қабул қилинишидан 2

соат олдин ёки уларнинг қабул қилинишидан кейин камида 4 соат ўтиб қабул қилиш керак. Бу чеклов гистамин H_2 -рецепторларнинг антагонистларига тааллуқли бўлмайди.

Ичга қабул қилиш учун озиклантирувчи эритмалар ва сут маҳсулотлари (йогурт каби юмшоқ ёки суюқ сут маҳсулотлари) норфлоксациннинг сўрилишини камайтиради. Шунинг учун норфлоксацинни шундай маҳсуотлар қабул қилинишигача энг камида 1 соат олдин ёки қабул қилингандан кейин 2 соат ўтиб қабул қилиш керак.

Тирилиши остонасини пасайтирувчи дори воситалари

Тирилиши остонасини пасайтирувчи дори воситалари билан бир вақтда қўлланилиши эпилептик шаклдаги хуружларни ривожланишига олиб келиши мумкин.

Глюкокортикостероидлар

Глюкокортикостероидлар билан бир вақтда қўлланилиши тендинитларнинг ёки пайларнинг узилишини ривожланиш хавфини оширишга ёрдам бериши мумкин.

Гипогликемик воситалар

Норфлоксацин гипогликемик препаратларнинг (сульфонилмочевина ҳосилаларининг) даволаш таъсирини кучайтириши мумкин, шунинг учун қонда глюкоза концентрациясини назорат қилиш зарур. Глибенкламид билан бир вақтда қўллашда оғир гипогликемиянинг ривожланиши эҳтимоли бор.

Норфлоксациннинг *артериал босимни пасайтиришига потенциал қобилиятга эга бўлган препаратлар* билан бир вақтда қўлланилиши, унинг кескин пасайишини чақириши мумкин. Шу муносабат билан бундай ҳолатларда, ҳамда *барбитуратлар* ва *умумий анестезия* учун бошқа дори воситалари билан бир вақтда юборилишида юрак қисқаришларининг частотасини, артериал босимни ва ЭКГ кўрсаткичларини назорат қилиш керак.

QT интервалини узайтирадиган препаратлар

Норфлоксацинни, бошқа фторхинолонлар каби, QT оралиғини узайтирувчи препаратларни (масалан, цизаприд, IA ва III-синф антиаритмик препаратлар, трициклик ва тетрациклик антидепрессантлар, макролидлар, нейролептиклар, замбуруғларга қарши препаратлар, имидазола ҳосилалари, баъзи антигистамин препаратлар, жумладан астемизол, терфенадин, эбастин) олаётган пациентларда эҳтиёткорлик билан қўллаш керак ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Пробенецид норфлоксациннинг экскрециясини пасайтириши мумкин.

Махсус кўрсатмалар

Хинолон ёки фторхинолонсакловчи дори воситаларини қабул қилиниши билан боғлиқ бўлган, анамнезда жиддий ножўя реакцияларнинг ривожланиши бўлган пациентларда норфлоксациннинг қўлланилишидан сақланиш керак. Бундай пациентларни норфлоксацин билан даволашни фақат даволашнинг муқобил вариантлари мавжуд бўлмаганида ва фойда/хавф нисбатини синчковлик билан баҳолашдан кейин бошлаш керак.

Давомли даволаш ҳолатида кристаллурия предметига сийдик таҳлилини назорат қилиш керак. Суткада 2 марта 400 мг дозалаш тартибига риоя қилишда кристаллуриянинг вужудга келиши кутилмайди, шунинг учун эҳтиёткорлик чораси сифатида тавсия этилган суткалик дозани ошириш керак эмас, ҳамда суюқликнинг ва адекват диурез йўқотилишини ўрнатилган тарзда тўлдирилишини (диурез назорати остида) таъминлаш учун етарли миқдорда суюқлик қабул қилиш зарур. Буйраклар фаолиятини оғир бузилиши бўлган пациентларда таблеткаларда норфлоксацинни қўллашда хавф/фойда нисбатини ҳар бир ҳолатда синчковлик билан баҳолаш керак. Ёш ўтган сари буйраклар фаолияти, хусусан, катта ёшдаги пациентларда, пасаяди. Буйраклар фаолиятининг оғир бузилишида сийдикда норфлоксациннинг концентрацияси пасайиши мумкин, чунки норфлоксациннинг чиқарилиши устунликда буйраклар орқали амалга оширилади.

Даволаш даврида протромбин индексинг ошиш эҳтимоли бор (хирургик аралашув ўтказилишида қон ивиши тизими ҳолатини назорат қилиш керак).

Норфлоксацинни қабул қилишда фотосенсибилизация реакцияси вужудга келиши мумкин, шунинг учун пациентлар тўғри қуёш нурлари ва сунъий ультрабинафша (УБ) нурланиш билан алоқада бўлишдан чакланишлари керак. Фотосенсибилизация симптомлари (масалан, тери юзларининг ўзгариши қуёшдан куйишни эслатади) вужудга келиш ҳолатида норфлоксацин билан даволашни бекор қилиш ва тиббий ёрдам учун мурожаат қилиш керак.

Тендинит ва пайларнинг узилиши

Тендинит ва пайларнинг (айниқса, ахиллов пайининг) узилиши, баъзида икки томонлама узилиши, хинолонлар ва фторхинолонлар билан даволашни бошлашдан кейин 48 соат давомида, ҳамда даволашни бекор қилишдан кейин бир неча ойлар давомида ҳам вужудга келиши мумкин. Тендинит ва пайларнинг узилиши ривожланишининг хавфи кекса пациентларда, буйрак етишмовчилиги, паренхиматоз органлар трансплантацияси бўлган, кортикостероидлар билан бир вақтда даволанаётган пациентларда ортади. Кортикостероидлар ва фторхинолонларнинг бир вақтда қўлланилишидан сақланиш керак. Тендинитнинг биринчи белгилари пайдо бўлганида (масалан, оғриқли шиш, яллиғланиш) норфлоксацин қабул қилинишини бекор қилиш ва муқобил даволашни кўриб чиқиш керак. Шикастланган қўл-оёқни (ларни) ўрнатилган тарзда даволаш керак (масалан, оёқ-қўлларнинг иммобилизацияси). Тендинопатия белгилари пайдо бўлганида кортикостероидларни қўллаш ярамайди. Норфлоксацинни фторхинолонларни (жумладан анамнезда) қўллаш билан боғлиқ бўлган тендинит ва/ёки пайларнинг узилиши бўлган пациентларга қўллаш мумкин эмас.

Аневризма ва аортанинг қатламларга ажралиши

Эпидемиологик тадқиқотларнинг маълумотлари бўйича фторхинолонларни, айтиқса кекса ёшдаги пациентларда, қўллашдан кейин аорта аневризмининг ва аортанинг қатламларга ажралиши ривожланишининг юқори хавфи ҳақида хабар берилган.

Шу муносабат билан анамнезда аорта аневризми, аорта аневризми ва/ёки аортанинг қатламларга ажралиши ёки хавфнинг бошқа омиллари мавжуд бўлган ёки аорта аневризми ёки аортанинг қатламларга ажралиши ривожланишига мойилкор ҳолатлари (масалан, Марфан синдроми, томир туридаги Элерса-Данлос синдроми, Такаясу артериити, улкан ҳужайрали артериит, Бехчет касаллиги, артериал гипертензия, атеросклероз) бўлган пациентларда фторхинолонларни фақат фойда ва хавф нисбатни синчков баҳолаш ва даволашнинг муқобил вариантларини кўриб чиққандан кейингина қўллаш керак.

Қоринда, кўкракда ёки белда тўсатдан оғриқнинг пайдо бўлиш ҳолатида пациентлар шошилишча ёрдам бўлимига тиббий ёрдам учун зудлик билан мурожаат қилишлари керак.

QT оралиғини узайтириш хавфи омиллари аниқланиши бўлган, масалан:

- туғма QT оралиғини узайиш синдроми ёки орттирилган QT оралиғини узайиши;
- QT оралиғини узайтирувчи дори воситаларининг бир вақтда қўлланилиши (масалан, цизаприд, IA ва III-синф антиаритмик препаратлар, трициклик ва тетрациклик антидепрессантлар, макролидлар, нейролептиклар, замбуруғларга қарши препаратлар, имидазола ҳосилалари, баъзи антигистамин препаратлар, жумладан астемизол, терфенадин, эбастин);
- электролит дисбаланси (масалан, гипокалиемида, гипомагниемида);
- юрак касалликлари бўлган (масалан, юрак етишмовчилиги, миокард инфаркти, брадикардия) пациентларда фторхинолонларни, жумладан норфлоксацинни қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

Кекса ёшдаги пациентларда ва аёлларда QT корригация қилинган оралиғини (QTc) узайтирилишини чақирувчи препаратларнинг таъсирига юқори сезувчанлик қайд этилган. Шунинг учун ушбу пациентлар гуруҳида фторхинолонларни, жумладан норфлоксацинни қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак ("Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсир", "Ножўя таъсирлари" ва "Дозани ошириб юбориш" бўлимларига қаранг).

Кўришни бузилиши ёки кўриш аъзолари томонидан ҳар қандай бошқа бузилишлар намоён бўлганида зудлик билан окулистга мурожаат қилиш керак.

Бошқа фторхинолонлар каби норфлоксацин ҳам тиришишларни кўзгатиши ва тиришишга тайёрлик оstonасини пасайтириши мумкин. Эпилепсияси ва МНТнинг бошқа касалликлари бўлган пациентларга (масалан, тиришиш реакцияларига мойилкорлик, бош мия томирлари атеросклерози, мияда қон айланишининг бузилиши, МНТнинг органик касалликлари) норфлоксацин фақат кутилаётган клиник самара препаратнинг ножўя таъсирларини ривожланиш хавфи эҳтимолидан устун бўлган ҳолатларда қўлланилиши керак. Норфлоксацин бош миянинг тиришишларга тайёргарлик оstonасини пасайтирувчи препаратларни (теофиллин, фенобуфен [ва бошқа шунга ўхшаш НЯҚП]) бир вақтда олаётган пациентларда эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак. Тиришишлар вужудга келган вақтда норфлоксацин қўлланилишини бекор қилиш керак.

Фторхинолонлар ҳам шунингдек тремор, токсик психозлар, безовталиқ, онгнинг чалкашлиги ва галлюцинациялар, бош суяги ичи босимнинг ошишини чақирувчи МНТни рағбатлантириши мумкин.

Аниқланган ёки гумон қилинувчи руҳий бузилишлар, галлюцинациялар ва ёки онгнинг чалкашлиги бўлган пациентларда норфлоксациннинг қўлланилиши уларнинг зўриқишига ва кучайишига олиб келиши мумкин.

Психотик реакциялар

Психотик ножўя реакциялар, жумладан суицидал фикрлар/уринишлар, фторхинолонлар, жумладан норфлоксацин қабул қилаётган пациентларда, баъзида бир марталик дозани қабул қилгандан кейин кузатилиши мумкин. МНТ, жумладан руҳиятнинг бузилиши томонидан ҳар қандай ножўя самараларнинг ривожланиш ҳолатида, норфлоксацин билан даволашни дарҳол тўхтатиш ва мувофиқ даволашни буюриш керак. Ушбу ҳолатларда фторхинолонлардан фарқлироқ, агар буни имконияти бўлса, бошқа антибиотиклар билан даволашга ўтиш тавсия қилинади.

Психози бўлган пациентларга ёки анамнезда руҳий касалликларига эга бўлган пациентларга Нолицин® препаратини эҳтиёткорлик билан буюриш керак ("Эҳтиёткорлик билан" бўлимига қаранг).

Норфлоксацин захмда самарасиз.

Норфлоксацин қўлланилиши *Clostridium difficile* билан чақирилган сохта мембраноз колитнинг ривожланишига олиб келиши мумкин. Бундай ҳолатда препаратни бекор қилиш ва мувофиқ даволашни буюриш зарур (ванкомицинни ичга ёки метронидазолни қўллаш). Ичак перистальтикасини секинлаштирувчи препаратларни қўллаш мумкин эмас.

Периферик невропатия

Хинолонлар ва фторхинолонлар қабул қилган пациентларда парестезия, гипестезия (сусайган сезувчанлик), дизестезия ёки заифликка олиб келган сенсор ёки сенсомотор полиневропатия ҳолатлари рўйхатдан ўтказилган. Ципрофлоксацин қўллаётган пациентларга агар оғрик, ачишиш, игна санчиши, увишиш ёки ҳолсизлик каби невропатия симптомлари ривожланган бўлса, потенциал қайтариб бўлмайдиган ҳолатларни ривожланишини олдини олиш учун даволашни давом эттиришдан аввал ўз шифокорларини хабардор қилиш тавсия этилиши керак.

Норфлоксацинни қўллашда *холестатик гепатитнинг* ривожланиш ҳолати ҳақида хабар берилган. Жигар функцияси бузилиши симптомлари (анорексия, сариқкасал, сийдикнинг тўқ тусга кириши, кичишиш, қориндаги оғрик) пайдо бўлган ҳолатда норфлоксацин билан даволашни давом эттиришдан аввал шифокорга мурожаат қилиш зарурати ҳақида пациентларни хабардор қилиш керак.

Таянч-ҳаракат аппарати

Норфлоксацин қабул қилган пациентларда миастениянинг ривожланиши ёки унинг зўриқиши қайд этилган. Бу ҳаёт учун потенциал хавфли бўлган нафас олиш етишмовчилигига олиб келиши мумкинлиги сабабли, миастенияси бўлган пациентларга

симптомлар кучайишида тиббий ёрдам учун зудлик билан мурожаат қилиш тавсия қилиниши керак.

Препарат биринчи марта қўлланилганидан кейин баъзи ҳолатларда юқори сезувчанлик ва аллергия реакциялар ривожланиши мумкин, улар ҳақида шифокорга дарҳол хабар бериш керак. Жуда кам ҳолларда ҳаттоки препаратни биринчи қўллашдан кейин анафилактик реакцияларнинг ҳаётга таҳдид солувчи анафилактик шокгача ривожланиши мумкин. Бундай ҳолатда норфлоксацин билан даволашни бекор қилиш ва зарурий даволаш (жумладан шокка қарши) тадбирларини ўтказиш зарур.

Кам ҳолатларда хинолон антибактериал воситаларни, жумладан норфлоксацин, қабул қилган, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназининг яширин ёки ҳақиқий танқислиги бўлган пациентларда гемолитик реакциялар қайд этилган.

Гипогликемия ва гипергликемия (дисгликемия)

Хинолонларни қўллашдаги каби, норфлоксацинни қўллашда гипергликемия ва гипогликемия ривожланиш ҳолатлари кузатилган. Норфлоксацин билан даволаш фонида дисгликемия перорал гипогликемик препаратлар ёки инсулин билан ҳамкорликда даволашни олаётган кекса ёшдаги пациентларда ва қандли диабети бўлган пациентларда кўпинча вужудга келиши мумкин. Бундай пациентларда норфлоксациннинг қўлланилишида гипогликемиянинг, ҳаттоки гипогликемик комагача ривожланиш хавфи ортади. Пациентларни гипогликемия симптомлари (онгнинг чалкашлиги, бош айланиши, "бўри" иштаҳаси, бош оғриғи, асабийлик, юрак уришини ҳис этиш ёки пульснинг тезлашиши, тери юзасининг рангпарлиги, терлаш, қалтираш, қувватсизлик) ҳақида хабардор қилиш зарур. Агар пациентда гипогликемия ривожланса, норфлоксацин билан даволашни бекор қилиш ва мувофиқ даволашни бошлаш зарур. Ушбу ҳолатларда фторхинолонлардан фарқлироқ, агар буни имконияти бўлса, бошқа антибиотиклар билан даволашга ўтиш тавсия қилинади. Кекса ёшдаги пациентларда, қандли диабети бўлган пациентларда норфлоксацин билан даволашни ўтказиш вақтида қондаги глюкозанинг концентрациясини синчков мониторинги тавсия этилади.

Узоқ муддатли, инеалидизация қилувчи, потенциал қайтариб бўлмас жиддий ножўя реакциялар

Хинолонлар ёки фторхинолонлар қабул қилган пациентларда, уларнинг ёшидан ва олдин келган хавф омилларидан қатъий назар, одам организмнинг турли, баъзида бир нечта тизимларига (суяк мушак, нерв ва рухий тизимлар, сезги аъзолари) таъсир билан жуда кам учрайдиган, узоқ муддатли, [ой ёки йиллар давом этадиган], инвалидизация қилувчи, потенциал қайтариб бўлмайдиган жиддий ножўя реакцияларнинг ривожланиши ҳақида хабарлар олинган. Ҳар қандай жиддий ножўя реакциянинг биринчи белгилари ва симптомларининг пайдо бўлишида, норфлоксацин қабул қилинишини зудлик билан бекор қилиш ва шифокорга мурожаат қилиш керак.

Ёрдамчи моддалар бўйича махсус маълумотлар

Ацетилсалицил кислотасига аллергия реакциянинг мавжудлигида азобўёвчи (E110) (сарик куёш шафағи бўёвчиси (E110)) юқори сезувчанлик реакциясини чақириши мумкин.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши

Ҳомиладорлик ва кўкрак билан эмизиш даврида қўлланилиш хавфсизлиги ўрганилмаган. Препаратни ҳомиладорлик вақтида қўллаш мумкин эмас. Нолицин® препаратини буюриш заруратида кўкрак билан эмизишни тўхтатиш керак.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Автомобилни бошқаришда ва юқори диққат концентрациясини ва тезкор психомотор реакцияларни талаб этувчи бошқа потенциал хавфли фаолиятлар билан шуғулланишда эҳтиёткорликка риоя қилиш зарур. Бош айланиши, уйқучанлик ва кўришнинг бузилиши каби ножўя самараларнинг ривожланишини потенциал эҳтимолини эътиборга олиш керак. Таърифлаб берилган ножўя кўринишлар пайдо бўлганида кўрсатиб ўтилган фаолият турларини бажаришдан сақланиш керак.

Дозани ошириб юборилиши

Дозадан ошириб юборишда қуйидаги *симптомларнинг* вужудга келиш эҳтимоли бор: кўнгил айланиши, қусиш, диарея; оғир ҳолатларда - бош айланиши, уйқучанлик, "совуқ" тер, тиришишлар, асосий гемодинамик кўрсаткичларни ўзгартирмасдан шишинқираган юз.

Даволаш: меъдани ювиш, форсирланган диурез билан адекват гидратацион даволаш ва симптоматик даволаш. Бир неча кун давомида стационарда текшириш ва кузатув талаб этилади. QT оралиғининг узайиш эҳтимоли сабабли ЭКГни назорат қилиш керак. Махсус антидот йўқ.

Чиқарилиш шакли

Плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

10 таблеткадан ПВХ/ПВДХ фольга ва алюмин фольгадан блистерда.

1 ёки 2 тадан блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан картон қутига жойлаштирилган.

Сақлаш шароити

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, намликдан ва ёруғликдан ҳимояланган жойда сақлансин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

5 йил. Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

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

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили

Ўзбекистон Республикасида «КРКА, д.д., Ново место» ваколатхонаси

100015, Ўзбекистон, Тошкент ш., Афросиёб кўч., 14

Тел.: +99871 150 2828, +99871 150 2929

Телефакс: +99871 150 1044