

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Norfloxacino Qualigen 400 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de norfloxacino.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Norfloxacino está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Cistitis aguda no complicada. En esta indicación, norfloxacino sólo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones.
- Cistitis aguda complicada.
- Infecciones del tracto urinario complicadas (excepto pielonefritis complicada)
- Uretritis, incluidos casos por cepas de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles a norfloxacino.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Norfloxacino Qualigen debe tomarse con un vaso de agua al menos una hora antes o dos horas después de ingerir alimentos o leche. Dentro de las dos horas después de la administración de norfloxacino no deben tomarse preparados multivitamínicos, otros productos que contengan hierro o cinc, antiácidos que contengan magnesio y aluminio, sucralfato, o Videx® (Didanosina) en comprimidos masticables/dispersables o el polvo pediátrico para la suspensión oral.

Se debe determinar la sensibilidad a Norfloxacino Qualigen del microorganismo causante de la infección; sin embargo, se puede iniciar el tratamiento antes de conocer los resultados de estas pruebas.

La posología depende de la sensibilidad de los gérmenes patógenos y de la gravedad de la enfermedad.

#### Posología

DIAGNÓSTICO	POSOLOGÍA	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Infecciones del tracto urinario	400 mg dos veces al día	7-10 días
Cistitis aguda no complicada	400 mg dos veces al día	3-7 días
Infección urinaria crónica recurrente*	400 mg dos veces al día	Hasta 12 semanas**

\* Si se logra una adecuada supresión en las 4 primeras semanas de tratamiento, se puede reducir la dosis de Norfloxacino Qualigen a 400 mg al día.

\*\* En la prostatitis crónica, el tratamiento durante 4 semanas ha resultado muy eficaz.

## **POSOLOGIA EN INSUFICIENCIA RENAL**

Norfloxacin Qualigen es adecuado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se reducirá la dosis a un comprimido diario para mantener niveles sanguíneos equivalentes a la dosis recomendada con función renal normal. A esta dosis, las concentraciones en los tejidos y líquidos apropiados del organismo son mayores que las concentraciones inhibitorias mínimas para la mayoría de los microorganismos patógenos sensibles a norfloxacin.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto o a cualquier antibiótico quinolónico químicamente relacionado.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe evitar el uso de norfloxacin en pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas (ver sección 4.8). El tratamiento de estos pacientes con norfloxacin sólo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo (ver también sección 4.3).

Como otros ácidos orgánicos, Norfloxacin Qualigen debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o factores conocidos que predispongan a su aparición. Raramente ha habido casos de convulsiones en pacientes tratados con Norfloxacin Qualigen.

Durante el tratamiento los pacientes deben evitar la exposición directa al sol o a los rayos ultravioletas debido a los posibles riesgos de fotosensibilidad. En caso de producirse deberá suspenderse el tratamiento.

#### *Tendinitis y rotura de tendones*

Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (especialmente, pero no únicamente limitada, al tendón de Aquiles), a veces bilateral, ya en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas, y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides.

Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., tumefacción dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con norfloxacin y se debe considerar un tratamiento alternativo. Se deben tratar de manera apropiada (p. ej., inmovilización) la(s) extremidad(es) afectada(s). No se deben utilizar corticosteroides si se producen signos de tendinopatía.

En pacientes que reciben antibióticos quinolónicos, incluyendo Norfloxacin Qualigen, rara vez se han comunicado reacciones hemolíticas en aquellos que tienen alteraciones latentes o actuales en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. (Véase 4.8 Reacciones adversas).

Las quinolonas, incluyendo norfloxacin, pueden exacerbar los signos de la miastenia grave y conducir a una debilidad potencialmente mortal de los músculos respiratorios. En pacientes con miastenia grave se debe tener precaución cuando se utilicen quinolonas, incluyendo Norfloxacin Qualigen (véase 4.8 Reacciones adversas).

Algunas quinolonas se han asociado con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y con

casos poco frecuentes de arritmias. Durante la vigilancia post-comercialización, en pacientes que tomaban norfloxacin, se han comunicado casos extremadamente raros de taquicardia ventricular en entorchado (torsades de pointes). Normalmente estos informes concernían a pacientes que tenían otras enfermedades concurrentes y no se ha establecido la relación con norfloxacin. Entre los fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT, el riesgo de arritmias puede reducirse evitando el uso en presencia de hipopotasemia, bradicardia significativa o tratamiento concomitante con antiarrítmicos de la clase Ia o III.

Las quinolonas también deben usarse con precaución en pacientes que utilicen cisaprida, eritromicina, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos o tengan cualquier antecedente personal o familiar de prolongación de QTc.

#### *Diseción y aneurisma aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas*

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y diseción aórticos especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la ingestión de fluoroquinolonas. Se han notificado casos de diseción o aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.8).

Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes con un diagnóstico de diseción o aneurisma aórticos previos, en pacientes con un diagnóstico de diseción o aneurisma aórticos previos o enfermedades de las válvulas cardíacas o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- Tanto para la diseción y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide); o
- diseción y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren); o
- regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de diseción y aneurisma aórticos y su rotura también puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con corticoesteroides sistémicos.

En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se indicará a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias.

Se debe recomendar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en caso de disnea aguda, aparición reciente de palpitaciones cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Se han comunicado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluido Norfloxacin Qualigen, que pueden estar en un intervalo de gravedad entre leve y potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea después de la administración de agentes antibacterianos. Hay estudios que indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es una de las causas principales de la “colitis asociada a los antibióticos”. Si se sospecha o se confirma que existe enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD), es posible que sea necesario interrumpir el uso simultáneo de antibióticos no dirigidos contra el *C. difficile*. Se deberá comenzar un tratamiento adecuado con líquidos y electrolitos, un suplemento de proteínas, un tratamiento antibiótico del *C. difficile*, y una evaluación quirúrgica según las indicaciones clínicas.

#### *Reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles*

Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada (persistentes durante meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a diferentes y, en ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en

pacientes que recibieron quinolonas y fluoroquinolonas, con independencia de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave se debe interrumpir de manera inmediata el tratamiento con norfloxacin, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

#### *Neuropatía periférica*

En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesia, hipoestesia, disestesia o debilidad. Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con norfloxacin que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad, para prevenir el desarrollo de una afección potencialmente irreversible (ver sección 4.8).

#### *Insuficiencia renal*

Norfloxacin Qualigen es adecuado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, ya que Norfloxacin Qualigen se excreta principalmente por el riñón, las concentraciones urinarias pueden estar significativamente alteradas por la insuficiencia renal grave (véase 4.2 Posología y forma de administración).

#### *Trastornos oculares*

Se debe consultar inmediatamente a un oftalmólogo si presenta alguna alteración en la visión o se experimenta cualquier síntoma ocular.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños; por tanto, Norfloxacin Qualigen no debe ser administrado a pacientes prepuberales.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado polioxietileno.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La coadministración de probenecid no afecta a las concentraciones séricas de norfloxacin, pero disminuye la excreción urinaria del fármaco.

Como sucede con otros ácidos orgánicos antibióticos, se ha demostrado *in vitro* antagonismo entre Norfloxacin QUALIGEN y nitrofurantoína.

Se ha demostrado *in vitro* que las quinolonas, incluido el norfloxacin, inhiben la CYP1A2. El uso concomitante con fármacos metabolizados por la CYP1A2 (p. ej., cafeína, clozapina, ropinirol, tacrina, teofilina, tizanidina) puede dar lugar a un aumento en las concentraciones del fármaco sustrato cuando se administra a las dosis habituales. Se deberá monitorizar cuidadosamente a los pacientes que tomen cualquiera de estos fármacos simultáneamente con norfloxacin.

La administración conjunta de quinolonas (norfloxacin) y teofilina o ciclosporina aumenta la concentración de éstas últimas en plasma, pudiéndose producir efectos secundarios ligados a estos fármacos. Por tanto, la concentración de ciclosporina y teofilina plasmática se debe controlar y ajustar la dosis, si fuese necesario.

Las quinolonas, incluyendo norfloxacin, pueden aumentar los efectos del anticoagulante oral warfarina o de sus derivados. Cuando estos productos se administran concomitantemente, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina u otras pruebas de coagulación adecuadas.

La administración concomitante de quinolonas, incluyendo norfloxacin, con gliburida (una sulfonilurea), en raras ocasiones ha provocado una hipoglucemia grave. Por tanto, se recomienda la vigilancia de la glucosa en sangre cuando estos fármacos se coadministran.

Los preparados multivitamínicos, productos que contengan hierro o cinc, antiácidos, sucralfato o Videx<sup>®</sup>

(Didanosina) en comprimidos masticables/dispersables o el polvo pediátrico para la suspensión oral, no deben administrarse concomitantemente, o en el transcurso de 2 horas, con la administración de norfloxacino, porque pueden interferir en la absorción y disminuir las concentraciones séricas y urinarias de norfloxacino.

Videx<sup>®</sup> (Didanosina) en comprimidos masticables/dispersables o el polvo pediátrico para la suspensión oral, no deben administrarse concomitantemente, o en el transcurso de 2 horas, con la administración de norfloxacino, porque estos productos pueden interferir en la absorción y disminuir las concentraciones séricas y urinarias de norfloxacino.

También se ha demostrado que algunas quinolonas, incluyendo norfloxacino, interfieren en el metabolismo de la cafeína. Esto puede producir un menor aclaramiento de la cafeína y una prolongación de la semivida plasmática, que puede producir una acumulación de cafeína en plasma cuando se consumen productos que contienen cafeína a la vez que se toma norfloxacino.

La administración conjunta de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con una quinolona, incluido el norfloxacino, puede aumentar el riesgo de estimulación del SNC y de crisis epilépticas. Por lo tanto, Norfloxacino QUALIGEN debe ser utilizado con precaución en individuos que reciben AINEs simultáneamente.

Los datos en animales han demostrado que las quinolonas en combinación con fenobufeno pueden ocasionar convulsiones. Por lo tanto, la administración concomitante de quinolonas y fenobufeno debe ser evitada.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se ha establecido la seguridad del empleo de Norfloxacino Qualigen en mujeres embarazadas, por lo que se deben sopesar los beneficios del tratamiento con Norfloxacino QUALIGEN frente a los posibles riesgos. Se ha detectado Norfloxacino Qualigen en la sangre del cordón umbilical y en el líquido amniótico.

##### Lactancia

Después de administrar una dosis de 200 mg a madres lactantes, no se detectó norfloxacino en la leche humana. Sin embargo, dado que la dosis estudiada era baja y que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución al administrar Norfloxacino Qualigen a una mujer lactante.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Norfloxacino puede producir vértigo y mareos y, por tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a norfloxacino antes de conducir un automóvil o utilizar maquinaria o antes de realizar actividades que requieran alerta y coordinación mental.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Norfloxacino Qualigen es generalmente bien tolerado. En ensayos clínicos, se evaluó la seguridad de Norfloxacino Qualigen en aproximadamente 2.900 individuos.

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado en estudios clínicos o durante la experiencia después de la comercialización:

Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ) y casos aislados.

##### **Infecciones e infestaciones:**

Poco frecuentes: candidiasis vaginal

##### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

Poco frecuentes: eosinofilia, leucopenia, neutropenia

Raras: trombocitopenia Muy raras: anemia hemolítica, algunas veces asociada con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

**Trastornos del sistema inmunológico:**

Muy raras: hipersensibilidad, anafilaxia

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

Poco frecuentes: anorexia

**Trastornos psiquiátricos\*:**

Poco frecuentes: depresión, alteraciones del sueño

Raras: desorientación, nerviosismo, irritabilidad, ansiedad, euforia, alucinaciones, alteraciones psíquicas, confusión

Muy raras: reacciones psicóticas

**Trastornos del sistema nervioso\*:**

Poco frecuentes: cefalea, mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia

Raras: temblores

Muy raras: polineuropatía, síndrome de Guillain-Barre, convulsiones, mioclonos, exacerbación de la miastenia grave

**Trastornos oculares\*:**

Raras: epífora, alteraciones visuales

**Trastornos del oído y del laberinto\*:**

Raras: tinnitus

**Trastornos vasculares\*\*:**

Muy raras: vasculitis

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

Raras: disnea

**Trastornos gastrointestinales:**

Frecuentes: náusea

Poco frecuentes: diarrea, dolor abdominal/cólicos, ardor

Muy raras: pancreatitis, colitis pseudomembranosa

**Trastornos hepatobiliares:**

Raras: ictericia

Muy raras: hepatitis, ictericia colestática

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito, urticaria

Raras: fotosensibilidad Muy raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo\*:**

Raras: artralgia, mialgia

Muy raras: tendinitis, artritis

**Trastornos renales y urinarios:**

Muy raras: nefritis intersticial, insuficiencia renal

**Exploraciones complementarias:**

Frecuentes: elevación de ALT (SGPT), elevación de AST (SGOT)

Muy raras: elevación de la creatinina quinasa (CK)

**Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:**

Muy raras: ruptura del tendón

**Trastornos cardíacos \*\***

\*Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples, sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) en relación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes (ver sección 4.4).

\*\* Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.4).

No se ha establecido una relación causal definitiva con relación a los siguientes efectos adversos: conjuntivitis, dolor/irritación ocular, astenia/fatiga, somnolencia, estreñimiento y flatulencia. En muy raras ocasiones, se ha comunicado prolongación del intervalo QTc y arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular en entorchado), hipertensión, ataxia, disartria, disfasia, hemoftalmia, nistagmo, eritema periorbital, fiebre, vómitos, boca seca y pérdida auditiva transitoria.

Sin establecer una relación causal, también se han comunicado las siguientes reacciones: aumento de la creatinina en suero, proteinuria, aumento del nitrógeno sérico en sangre y descenso del hematocrito.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

## 4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con Norfloxacinó Qualigen. Se debe mantener una hidratación adecuada.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: J01MA06

Norfloxacinó Qualigen es un antibiótico derivado del ácido quinolincarboxílico, que se administra por vía oral.

Norfloxacinó Qualigen tiene un amplio espectro de actividad antibiótica frente a microorganismos patógenos aerobios gram-positivos y gram-negativos. El átomo de flúor en la posición 6 aumenta su potencia contra los microorganismos gram-negativos y el radical piperacina en posición 7 es el responsable de la actividad antipseudomonas.

Norfloxacinó Qualigen inhibe la síntesis bacteriana del ácido desoxirribonucleico y es bactericida. A nivel molecular en células de *Escherichia coli*, se le han atribuido 3 efectos específicos:

1. Inhibición de la reacción de superenrollamiento del ADN dependiente de ATP catalizada por la ADN girasa;
2. Inhibición de la relajación del ADN superenrollado;
3. Inducción de la rotura del ADN bicatenario.

La resistencia a norfloxacinó por mutación espontánea es un acontecimiento raro (índice,  $10^{-9}$  -  $10^{-12}$ ). Durante el tratamiento con norfloxacinó, los microorganismos han desarrollado resistencia en menos del 1% de los pacientes tratados. Los microorganismos que desarrollaron mayor resistencia son los siguientes:

*Pseudomonas aeruginosa*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Acinetobacter* sp.  
Enterococos  
*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Debido a su estructura específica, Norfloxacin Qualigen es generalmente activo contra microorganismos que son resistentes a otros ácidos orgánicos, tales como los ácidos nalidíxico, oxolínico y pipemídico, a cinoxacino y a flumequina. Los microorganismos resistentes *in vitro* a norfloxacin también son resistentes a estos ácidos orgánicos. Los estudios preliminares sugieren que los microorganismos resistentes a norfloxacin también lo son normalmente a pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacino y enoxacin. No hay resistencia cruzada entre norfloxacin y otros antibióticos estructuralmente no relacionados tales como penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, macrólidos, aminociclitolos y sulfamidas, 2,4 diaminopirimidinas o combinaciones de ellos (p. ej., asociación de trimetoprim y sulfametoxazol).

El análisis de la experiencia clínica global con Norfloxacin QUALIGEN reveló una alta correlación entre los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro* y la eficacia bacteriológica y clínica del fármaco en humanos.

En la técnica en disco (antes, Kirby-Bauer) de sensibilidad de antibióticos, estandarizada por la FDA, se recomienda utilizar un disco de 10 mcg y de 6 mm de diámetro.

Categoría	Diámetro de la zona (mm)	MIC (mcg/ml)
Sensible	$\geq 17$	$\leq 4$
Intermedia	13-16	8
Resistente	$\leq 12$	$\geq 16$

Estos criterios de sensibilidad solo se aplican a organismos aislados de la orina (tracto urinario) y de las heces (tracto gastrointestinal).

#### **Puntos de corte**

Los puntos de rotura generales de las pruebas de sensibilidad del MIC para separar organismos patógenos sensibles (S) de los resistentes (R) son:

$S \leq 4$  mcg/ml,  $R \geq 16$  mcg/ml.

El punto de corte MIC para *Neisseria gonorrhoeae* no está definido.

Sensibilidad La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo en especies seleccionadas y la información local sobre resistencias es provechosa, especialmente al tratar infecciones graves. La información dada a continuación sólo proporciona una guía aproximada sobre la probabilidad de si el microorganismo será o no susceptible a norfloxacino.

Organismo	Prevalencia de la Resistencia (Intervalo) [Unión Europea]	Prevalencia de la Resistencia (Intervalo) [Unión Europea y Australia]
<b>SENSIBLES</b>		
<b>Aerobios Gram-positivo:</b>		
<i>Bacillus cereus</i>		
<i>Enterococcus faecalis</i>	13 a 64%	13 a 64%
Group G streptococci		
<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	0 a 80%	0 a 80%
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo cepas productoras de penicilinasas)	0 a 20%	0 a 20%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 a 22%	7 a 22%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0 a 17%	0 a 17%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 a 67%	0 a 67%
<i>Streptococcus</i> grupo Viridans		
<b>Aerobios Gram-negativo:</b>		
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	0 a 33%	0 a 33%
<i>Campylobacter fetus</i> subsp. <i>jejuni</i>		
<i>Citrobacter koseri</i> (antes <i>Citrobacter diversus</i> )	0%	0%
<i>Citrobacter freundii</i>	0 a 33%	0 a 33%
<i>Edwardsiella tarda</i>		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 a 67%	0 a 67%
<i>Enterobacter agglomerans</i>		
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 a 36%	0 a 36%
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica		
<i>Escherichia coli</i>	0 a 75%	0 a 75%
<i>Hafnia alvei</i>	0%	0%
<i>Haemophilus ducreyi</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 a 27%	0 a 27%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 a 13%	0 a 13%
<i>Morganella morganii</i>	0 a 53%	0 a 53%
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *		
<i>Plesiomonas shigelloides</i>		
<i>Proteus mirabilis</i>	0 a 33%	0 a 33%
<i>Proteus vulgaris</i>	0 a 7%	0 a 7%
<i>Providencia rettgeri</i>	0 a 33%	0 a 33%
<i>Providencia stuartii</i>	0 a 100%	0 a 100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 a 47%	0 a 47%
<i>Pseudomonas cepacia</i>		

<i>Pseudomonas fluorescens</i>		
<i>Pseudomonas stutzeri</i>		
<i>Salmonella</i> spp.	0 a 8%	0 a 8%
<i>Salmonella typhi</i>		
<i>Serratia marcescens</i>	0 a 27%	0 a 27%
<i>Shigella</i> spp.	0 a 17%	0 a 17%
<i>Shigella boydii</i>		
<i>Shigella dysenteriae</i>		
<i>Shigella flexneri</i>		
<i>Shigella sonnei</i>		
<i>Vibrio cholerae</i>		
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>		
<i>Yersinia enterocolitica</i>		
<b>Otros:</b>		
<i>Flavobacterium</i> spp.		
<i>Ureaplasma urealyticum</i>		
<b>RESISTENTES</b>		
<b>Aerobios Gram-positivo:</b>		
<i>Enterococcus</i> spp. (distintas de <i>E. faecalis</i> )		
<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina		
<b>Aerobios Gram-negativo:</b>		
<i>Acinetobacter</i> spp.		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 a 93%	0 a 93%
<b>Anaerobios Gram-positivo:</b>		
<i>Actinomyces</i> spp.		
<i>Clostridium</i> spp. (distintos de <i>C. perfringens</i> )		
<b>Anaerobios Gram-negativo:</b>		
<i>Bacteroides</i> spp.		
<i>Fusobacterium</i> spp.		

\* \*

Puntos de corte nos definidos.

Además, Norfloxacinó Qualigen es activo contra *Bacillus cereus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus ducreyi*.

Norfloxacinó Qualigen no es activo contra microorganismos anaerobios como *Actinomyces* sp, *Fusobacterium* sp, *Bacteroides* sp. y *Clostridium* sp, diferentes de *C. perfringens*.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral, Norfloxacinó Qualigen es absorbido rápidamente. Esto resulta en una concentración sérica de 1,5 mcg/ml alcanzada aproximadamente una hora después de la administración de una dosis de 400 mg. En voluntarios sanos, se absorbe por lo menos un 30-40% de una dosis oral de norfloxacinó. La semivida plasmática media es de 3 a 4 horas y es independiente de la dosis.

Norfloxacinó se elimina mediante metabolismo, excreción biliar y excreción renal. Después de una dosis de 400 mg de Norfloxacinó Qualigen, las actividades antimicrobianas medias equivalentes a 278, 773 y 82 mcg de norfloxacinó/g en heces, se obtuvieron a las 12, 24 y 48 horas, respectivamente.

Después de una dosis única de 400 mg, las concentraciones urinarias alcanzan un valor de 200 o más mcg/ml en voluntarios sanos y permanecen por encima de 30 mcg/ml durante al menos 12 horas. En las primeras 24 horas, el 33-48% del fármaco se recuperó en la orina.

Las siguientes son las concentraciones medias de norfloxacinó en diversos líquidos y tejidos del organismo determinadas de 1 a 4 horas después de administrar dos dosis de 400 mg, menos en los casos que se indican:

Parénquima renal 7,3 mcg/g  
Próstata 2,5 mcg/g  
Esperma 2,7 mcg/ml  
Testículos 1,6 mcg/g  
Útero/Cuello uterino 3,0 mcg/g  
Vagina 4,3 mcg/g  
Trompa de Falopio 1,9 mcg/g  
Tejido de la vesícula biliar 1,8 mcg/g \*  
Bilis 6,9 mcg/ml (después de dos dosis de 200 mg)

\* Determinada 4-6 horas después de una dosis de 400 mg.

La unión a proteínas es menor del 15%.

Norfloxacin se encuentra en la orina como tal y en forma de seis metabolitos activos de menor potencia antibiótica. El compuesto original constituye más del 70% de la excreción total. El pH de la orina no afecta a la potencia bactericida de Norfloxacin Qualigen.

La excreción renal se produce tanto por filtración glomerular como por secreción tubular neta, como demuestra el alto índice de aclaramiento renal (aproximadamente 275 ml/min). En voluntarios sanos, después de una dosis única de 400 mg de norfloxacin, la disposición del fármaco en pacientes con aclaramiento de creatinina mayor de 30 mg/ml/1,73 m<sup>2</sup> es similar a la de voluntarios sanos. En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 mg/ml/1,73 m<sup>2</sup>, la eliminación renal de norfloxacin disminuye significativamente y la semivida sérica eficaz es aproximadamente de 8 horas. La absorción del fármaco parece no verse afectada por la disminución de la función renal. En voluntarios sanos de edad avanzada (65-75 años de edad con la función renal normal para su edad), norfloxacin se elimina más lentamente debido a la ligera disminución de la función renal. Sin embargo, la semivida eficaz de norfloxacin en estas personas mayores es de 4 horas. La absorción del fármaco no parece verse afectada.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

*Artropatía:* cuando norfloxacin se administró a perros de tres a cinco meses de edad, a dosis cuatro o más veces la dosis habitual en humanos, provocó la formación de ampollas y erosión ocasional del cartílago articular de las articulaciones que soportan el peso del cuerpo. Otros fármacos de estructura semejante han producido cambios similares. Los perros de seis meses de edad o mayores no fueron sensibles a estos cambios.

*Toxicidad en el desarrollo:* se observó toxicidad para el embrión en conejos a dosis de 100 mg/kg/día. Este efecto fue secundario a la toxicidad materna y es un efecto antibiótico inespecífico en el conejo, debido a una excepcional sensibilidad a los cambios inducidos por antibióticos en la microflora intestinal. Los estudios de teratología en ratones y ratas y los estudios de fertilidad en ratones con dosis orales de 30 a 50 veces la dosis habitual en humanos no revelaron efectos tóxicos teratogénicos ni para el feto. Aunque norfloxacin no fue teratogénico en monos macacos, a dosis varias veces superiores a la terapéutica humana se observó un aumento del porcentaje de pérdida de embriones.

*Toxicidad aguda:* no se observó una letalidad significativa en ratas y ratones machos y hembras con dosis orales únicas de hasta 4 g/kg. *Toxicidad subaguda/crónica:* se observó cristaluria en el grupo de dosis más elevadas atribuida a la baja solubilidad del fármaco en la orina alcalina y disminuyó cuando se acidificó la orina mediante la administración de cloruro amónico.

*Mutagénesis:* los estudios en ratones y en ratas indicaron que norfloxacin no es mutágeno. No se han observado signos de carcinogenicidad con norfloxacin. No hay pruebas de toxicidad en la retina en gatos tratados con norfloxacin.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, polivinilpirrolidona sílice coloidal hidratada, estearato de magnesio, crospovidona.  
Recubrimiento: Hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 400.

## **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

## **6.3. Periodo de validez**

5 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No se requieren precauciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de PA/Al/PVC en envases que contienen 14 comprimidos.

Blisters de PA/Al/PVC en envases que contienen 500 comprimidos.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No aplicable.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Avda. Barcelona, 69

08970 Sant Joan Despí

Barcelona - España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

56.901

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la última renovación: 26.07.2005

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2020