

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 QUALIGEN es un antibiótico de amplio espectro indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario superior e inferior, incluyendo cistitis, pielitis y cistopielitis causadas por bacterias sensibles a norfloxacino.

Deberán tenerse en cuenta las directrices oficiales nacionales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuada de antibióticos.

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

Norfloxacino QUALIGEN es adecuado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 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 norfloxacino.

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

Como otros ácidos orgánicos, Norfloxacino 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 Norfloxacino 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.

Como ocurre con otras quinolonas, raramente se ha observado tendinitis y/o ruptura de tendón en pacientes tratados con Norfloxacino QUALIGEN, especialmente si se tomaba concomitantemente con corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas de tendinitis y/o ruptura de tendón, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con Norfloxacino QUALIGEN y administrarse al paciente el tratamiento farmacológico apropiado.

En pacientes que reciben antibióticos quinolónicos, incluyendo Norfloxacino 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 norfloxacino, 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 Norfloxacino 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 norfloxacino, 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 norfloxacino. 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.

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórticos tras la administración de fluoroquinolonas, en particular en población de edad avanzada.

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, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan para aneurisma y disección aórticos (por ejemplo, síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers-Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión, aterosclerosis conocida).

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 han comunicado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluido Norfloxacino 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.

INSUFICIENCIA RENAL

Norfloxacino QUALIGEN es adecuado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, ya que Norfloxacino 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, Norfloxacino QUALIGEN no debe ser administrado a pacientes prepубerales.

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 polioxietilenado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Se ha demostrado *in vitro* que las quinolonas, incluido el norfloxacino, 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 norfloxacino.

La administración conjunta de quinolonas (norfloxacino) 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 norfloxacino, 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 norfloxacino, 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[®] (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[®] (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

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.

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, Norfloxacinó QUALIGEN es generalmente activo contra microorganismos que son resistentes a otros ácidos orgánicos, tales como los ácidos nalidíxico, oxolínico y pipemídico, a cinoxacinó y a flumequina. Los microorganismos resistentes *in vitro* a norfloxacinó también son resistentes a estos ácidos orgánicos. Los estudios preliminares sugieren que los microorganismos resistentes a norfloxacinó también lo son normalmente a pefloxacinó, ofloxacinó, ciprofloxacino y enoxacinó. No hay resistencia cruzada entre norfloxacinó y otros antibióticos estructuralmente no relacionados tales como penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, macrólidos, aminociclitoles y sulfamidas, 2,4 diaminopirimidinas o combinaciones de ellos (p. ej., asociación de trimetoprim y sulfametoxazol).

El análisis de la experiencia clínica global con Norfloxacinó 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	≥ 17	≤ 4
Intermedia	13-16	8
Resistente	≤ 12	≥ 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 norfloxacin.

Organismo	Prevalencia de la Resistencia (Intervalo) [Unión Europea]	Prevalencia de la Resistencia (Intervalo) [Unión Europea y Australia]
SENSIBLES		
Aerobios Gram-positivo:		
<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		
Aerobios Gram-negativo:		
<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>		
Otros:		
<i>Flavobacterium</i> spp.		
<i>Ureaplasma urealyticum</i>		
RESISTENTES		
Aerobios Gram-positivo:		
<i>Enterococcus</i> spp. (distintas de <i>E. faecalis</i>)		
<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina		
Aerobios Gram-negativo:		
<i>Acinetobacter</i> spp.		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 a 93%	0 a 93%
Anaerobios Gram-positivo:		
<i>Actinomyces</i> spp.		
<i>Clostridium</i> spp. (distintos de <i>C. perfringens</i>)		
Anaerobios Gram-negativo:		
<i>Bacteroides</i> spp.		
<i>Fusobacterium</i> spp.		

* *

Puntos de corte nos definidos.

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

Norfloxacino 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, Norfloxacino 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 norfloxacino. La semivida plasmática media es de 3 a 4 horas y es independiente de la dosis.

Norfloxacino se elimina mediante metabolismo, excreción biliar y excreción renal. Después de una dosis de 400 mg de Norfloxacino QUALIGEN, las actividades antimicrobianas medias equivalentes a 278, 773 y 82 mcg de norfloxacino/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 norfloxacino 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 aclaración de creatinina mayor de $30 \text{ mg/ml/1,73 m}^2$ es similar a la de voluntarios sanos. En pacientes con aclaración de creatinina menor de $30 \text{ mg/ml/1,73 m}^2$, 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 teratógeno 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

QUALIGEN, S.L.

Avda. Barcelona, 69 08970 Sant Joan Despí (Barcelona).

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 2018