FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Norfloxacino Sandoz 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de norfloxacino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimidos blanco, biconvexo, redondo, blanco, con una ranura en una de las caras.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Norfloxacino está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por bacterias aerobias sensibles al norfloxacino (ver secciones 4.2 y 5.1):
- cistitis aguda no complicada, en esta indicación norfloxacino solo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones,
- prostatitis bacteriana,
- orquiepididimitis, casos causados por *Neisseria gonorrhoeae* sensible,
- uretritis incluidos casos causados por *Neisseria gonorrhoeae* sensible,
- infecciones del tracto urinario complicadas (excepto pielonefritis complicada),
- cistitis aguda complicada.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Deberá analizarse la sensibilidad, del microorganismo causante de la infección al tratamiento (si es posible), aunque la terapia puede iniciarse antes de haber obtenido los resultados.
En caso de sospechar fracaso del tratamiento, debe emprenderse la investigación microbiológica para obtener la posible resistencia bacteriana.

Dosificación en adultos

Diagnóstico	**Dosificación**	**Duración del tratamiento[2]**
Dosis recomendada para cistitis aguda no complicada[3]	400 mg dos veces al día	3 días
Dosis recomendada para infecciones del tracto urinario	400 mg dos veces al día	7 a 10 días[1]
Infecciones del tracto urinario complicadas[4]	400 mg dos veces al día	2-3 semanas[2]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[1] Los síntomas que acompañan a las infecciones del tracto urinario, tales como ardor al orinar, fiebre y dolor desaparecen al cabo de solamente uno a dos días. Aunque eso ocurra, el paciente deberá cumplir la duración prescrita para el tratamiento.
[2] El tratamiento de más de 3 semanas se debe guiar por la evaluación de la respuesta del paciente, teniendo en cuenta las pautas terapéuticas oficiales y la evaluación del riesgo de desarrollo de resistencia.
[3] Esta condición se considera que se cumple en mujeres.
[4] Excluyendo complicaciones de pielonefritis agudas o crónicas (ver sección 4.4).

Dosificación para los pacientes con insuficiencia renal
Norfloxacino es apropiado para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal, las ventajas y desventajas de la utilización de norfloxacino se deben sopesar en cada caso individual. La dosis recomendada para los pacientes con un aclaramiento de creatinina $\leq$ 30 ml/min x 1,73 m^2, es de un comprimido de norfloxacino al día (ver sección 4.4).
A dicha dosis, las concentraciones en los fluidos y tejidos serán superiores a las CMI de la mayoría de los patógenos sensibles al norfloxacino responsables de infecciones de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada
Estudios farmacocinéticos no han mostrado evidencias de diferencias en la farmacocinética de norfloxacino en pacientes de edad avanzada, aparte de una ligera prolongación de la semivida del medicamento. En ausencia de alteración renal, no es necesario ajustar las dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4 Trastornos cardíacos).

Población pediátrica
Norfloxacino no está recomendado para uso en niños o adolescentes en fase de crecimiento (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Forma de administración
Los comprimidos se deben tomar tragándolos con suficiente cantidad de líquido (p. ej., un vaso de agua), al menos una hora antes o dos horas después de las comidas o de la ingestión de leche (ver sección 4.5). Dentro de las dos horas después de la administración de norfloxacino no deben tomarse preparados multivitamínicos, otros productos que contengan hierro o zinc, antiácidos que contengan magnesio y aluminio, sucralfato, o didanosina en comprimidos masticables/dispersables o el polvo pediátrico para la suspensión oral.

Se deben tomar preferentemente por la mañana y por la noche. Si se administra solamente una dosis diaria, se debe tomar siempre a la misma hora del día.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier antibacteriano químicamente relacionado con quinolonas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tendinitis y/o ruptura de tendones
Norfloxacino está contraindicado en pacientes con un historial de tendinitis y/o ruptura de tendones relacionados con la administración de fluoroquinolonas (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evitar el uso de norfloxacino 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 norfloxacino 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).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 norfloxacino, y se debe indicar a los pacientes que contacten con su médico.

Disección y aneurisma aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas
En estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de disección y aneurisma 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 disección 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 cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad por aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardiacas, en pacientes con un diagnóstico de disección o aneurisma aórticos previos o enfermedades de las válvulas cardiacas, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:
- tanto para la disección y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardiacas (p. ej., 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
- disección y aneurisma aórticos (p.ej., 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 cardiacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de disección 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 aconsejará a los pacientes que consulten inmediatamente 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 cardiacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Uso en pacientes con epilepsia u otros trastornos del sistema nervioso central
En las personas epilépticas y en pacientes con trastornos preexistentes del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., con un umbral bajo de convulsiones, con historial de convulsiones, riego sanguíneo cerebral disminuido, alteraciones estructurales del cerebro o accidente vascular cerebral), se puede administrar norfloxacino sólo si el beneficio de su administración predomina claramente sobre el riesgo, debido a la posibilidad de aparición de reacciones adversas del SNC.
En raros casos se han comunicado convulsiones en pacientes bajo tratamiento con norfloxacino.
El tratamiento con norfloxacino puede llevar a exacerbaciones y agravamiento de los síntomas en pacientes con trastornos psiquiátricos conocidos o sospechados, alucinaciones y/o confusión (ver sección 4.8).
Por lo general, se indican, medidas de emergencia apropiadas (p. ej., mantenimiento de las vías respiratorias libres, administrar anticonvulsivos).

Tendinitis y/o ruptura 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de corticosteroides.
Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., tumefación dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con norfloxacino 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.

Fotosensibilidad
Se puede manifestar fotosensibilidad en pacientes en tratamiento con norfloxacino u otros medicamentos del grupo de las quinolonas (ver sección 4.8). Por esta razón, durante el tratamiento se debe evitar la exposición prolongada al sol y a la luz solar intensa. Del mismo modo, se debe evitar el uso de solariums. El tratamiento se debe suspender si el paciente presenta síntomas de fotosensibilidad.

Miastenia gravis
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 (ver sección 4.8).

Déficit de G6PD (glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa)
En pacientes en tratamiento con antibióticos quinolínicos, incluyendo norfloxacino, rara vez se han comunicado reacciones hemolíticas en aquellos que tienen alteraciones latentes o actuales en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (ver sección 4.8).

Trastornos cardiacos
Se debe tener precaución al utilizar fluoroquinolonas, incluyendo norfloxacino , en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como por ejemplo:
- síndrome congénito de QT largo,
- uso concomitante de medicamentos de los que se conoce su capacidad de prolongar el intervalo QT (p. ej.,: antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos),
- desequilibrio electrolítico no corregido : (p. ej.,: hipopotasemia, hipomagnesemia),
- enfermedad cardiaca (p. ej.,: insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, bradicardia),
- edad avanzada, (ver sección 4.2. Personas de edad avanzada, sección 4.5, sección 4.8, sección 4.9)

Colitis pseudomembranosa
Se han comunicado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluido norfloxacino, 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 de hipersensibilidad
En pacientes en trataimiento con quinoleína, se han dado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilácticas o anafilactoides), algunas después de la primera dosis (ver sección 4.8). En tales casos, el tratamiento con norfloxacino se debe interrumpir de inmediato y se deben iniciar medidas apropiadas de emergencia (p. ej., antihistamínicos, glucocorticoides, simpaticomiméticos y ventilación si es necesaria).

Neuropatía periférica
En pacientes en tratamiento 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

indicar a los pacientes en tratamiento con norfloxacino 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
En pacientes con insuficiencia renal grave, las ventajas y desventajas del uso de norfloxacino deben ser cuidadosamente sopesadas para cada caso individual (ver apartado 4.2). La concentración urinaria de norfloxacino puede disminuir si la función renal está gravemente alterada, debido a que la eliminación de norfloxacino se produce predominantemente por vía renal.

Cristaluria
En caso de tratamiento prolongado, la aparición de cristaluria debe ser controlada. Si bien no se espera que se produzca cristaluria en condiciones normales, como medida de precaución y con un régimen de dosificación de 400 mg dos veces al día, no se debe superar la dosis diaria recomendada y se debe garantizar la ingesta de líquidos suficiente, para asegurar un buen estado de hidratación y una adecuada eliminación de orina.

Trastornos de la visión
Si la visión se deteriora o si se experimenta algún efecto en los ojos, consultar inmediatamente a un oftalmólogo (ver sección 4.8).

Disglucemia
Al igual que con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia, generalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con un medicamento hipoglucemiante oral (p. ej., glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la glucosa en sangre en los pacientes diabéticos (ver sección 4.8).

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento contiene 0,8 mg de propilenglicol en cada comprimido.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Teofilina
Durante la administración concomitante de teofilina y quinolonas se han comunicado concentraciones plasmáticas elevadas de teofilina. También se han comunicado esporádicamente reacciones adversas de la teofilina, durante la administración concomitante de norfloxacino y teofilina. En consecuencia, se debe controlar la concentración plasmática de teofilina y ajustar la dosis, si fuese necesario.

Ciclosporina
Se han comunicado concentraciones séricas elevadas de ciclosporina en caso de administración concomitante con norfloxacino. Por consiguiente, se debe controlar el nivel sérico de ciclosporina y efectuar los ajustes de dosificación necesarios.

Warfarina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las quinolonas, incluyendo el norfloxacino pueden intensificar los efectos del anticoagulante oral warfarina y sus derivados. Si estos medicamentos se administran concomitantemente, se debe controlar continuamente el tiempo de protrombina u otros parámetros de coagulación adecuados.

Probenecid
El probenecid disminuye la excreción de norfloxacino en la orina, pero no influye en su concentración sérica.

Nitrofurantoína
Se ha observado antagonismo " in vitro" entre el norfloxacino y la nitrofurantoína. Por esta razón, se deberá evitar la administración concomitante de norfloxacino y nitrofurantoína.

Preparados multivitamínicos, productos que contengan hierro o zinc, antiácidos, sucralfato o didanosina
No se deben administrar 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.

Didanosina
No se deben administrar 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

Cafeína
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.

AINE
La administración concomitante de un medicamento no esteroide anti-inflamatorio (AINE) con una quinolona, incluyendo norfloxacino, pueden aumentar el riesgo de estimulación del SNC y crisis convulsivas. Por lo tanto, norfloxacino se debe utilizar con precaución en personas que reciben concomitantemente AINEs.

Fenbufeno
De acuerdo a estudios efectuados en animales de experimentación, la administración concomitante de fluoroquinolonas y fenbufeno puede desencadenar convulsiones. Por este motivo, se debe evitar el uso concomitante de quinolonas y fenbufeno.

Medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT
Norfloxacino, como otras fluoroquinolonas, se debe usar con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos con capacidad conocida de prolongar el intervalo QT (p. ej., antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No deberá prescribirse norfloxacino a las embarazadas porque no existe experiencia suficiente acerca de la seguridad en este grupo de población. Estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).

Fertilidad

Estudios en animales no muestran alteraciones de la fertilidad (ver sección 5.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y al daño a los cartílagos articulares en el organismo inmaduro, norfloxacino debe administrarse durante la lactancia cuando es estrictamente necesario.

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

Dentro de cada grupo de frecuencia los efectos secundarios se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:
Poco frecuentes: candidiasis vaginal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Poco frecuentes: eosinofilia, leucopenia, neutropenia, hematocrito reducido, trombocitopenia.
Raras: anemia hemolítica, algunas veces asociada con deficiencia de la glucosa-6- fosfato deshidrogenasa.
Muy raras: agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico:
Raras: angioedema, reacciones de hipersensibilidad, vasculitis, reacción anafiláctica, disnea.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Poco frecuentes: anorexia.
Raras: hiperglucemia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos*:
Poco frecuentes: depresión, alteraciones del sueño, nerviosismo, ansiedad.
Raras: agitación, insomnio, pesadillas, desorientación, irritabilidad, ansiedad, euforia, alucinaciones, alteraciones psíquicas, confusión, reacciones psicóticas, paranoya.

Trastornos del sistema nervioso*:
Poco frecuentes: cefalea, mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, convulsiones.
Raras: temblores, polineuropatía, síndrome de Guillain-Barre, convulsiones, mioclono, exacerbación de la miastenia grave.

Trastornos oculares*:
Raras: epífora, alteraciones visuales.

Trastornos del oído y del laberinto*:
Raras: tinnitus.
Muy raras: pérdida auditiva.

Trastornos cardiacos:
Frecuencia no conocida: arritmia ventricular y torsade de pointes (notificadas principalmente en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT), prolongación del QT en ECG (ver secciones 4.4.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

y 4.9).

Trastornos vasculares:**
Raras: vasculitis.

trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: náusea.
Poco frecuentes: diarrea, dolor abdominal/cólicos, ardor, diarrea, vómitos, anorexia, pancreatitis, hepatitis.
Raras: pancreatitis, colitis pseudomembranosa.

Trastornos hepatobiliares:
Frecuentes: elevación de ALT (SGPT), elevación de AST (SGOT).
Raras: ictericia, hepatitis, hepatitis colestásica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito, urticaria.
Raras: fotosensibilidad, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).
Frecuencia no conocida: vasculitis leucocítica, erupción cutánea debida al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*:
Raras: artralgia, mialgia, artritis.
Muy raras: tendinitis, ruptura de tendon, (en algunos casos se ha observado inflamación del tendón de Aquiles, Esto puede dar lugar a la ruptura del tendón de Aquilesdebilidad), muscular.
Frecuencia no conocida: hinchazón en las articulaciones.

Trastornos renales y urinarios:
Frecuentes: creatinina sérica elevada.
Raras: nefritis intersticial, insuficiencia renal.

Exploraciones complementarias:
Frecuentes: elevación de la fosfatasa alcalina y LDH.
Muy raras: elevación de la creatinina quinasa (CK).

*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 y neuralgia, fatiga, síntomas psiquiátricos (incluyendo trastornos del sueño, ansiedad, ataques de pánico, depresión e ideación suicida) deterioro de la memoria y de la concentración, 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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al 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 Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

No se dispone actualmente de experiencia acerca de la sobredosificación con norfloxacino.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En caso de sobredosis se debe instaurar un tratamiento sintomático. Se debe realizar una monitorización del ECG debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT.

En caso de sobredosis aguda reciente, se debe recomendar al paciente que tome soluciones que contengan calcio para transformar al norfloxacino en un complejo cálcico, el cual escasamente se absorbe desde el tracto gastrointestinal. El paciente debe ser vigilado cuidadosamente y debe recibir tratamiento sintomático y de apoyo si es necesario.
Se debe mantener un aporte suficiente de líquido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fluoroquinolonas, código ATC: J01MA06

Mecanismo de acción
Norfloxacino inhibe la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano, por la inhibición de la de la topoisomerasa bacteriana II (girasa) y topoisomerasa IV.

Mecanismo (s) de resistencia
La resistencia a norfloxacino, puede derivar de los siguientes mecanismos:
- Modificación de estructuras: El principal mecanismo de resistencia frente a norfloxacino y otras fluoroquinolonas consiste en los cambios de la topoisomerasa II y IV, como resultado de una mutación.
- Otros mecanismos de resistencia que provocan disminución de la concentración de fluoroquinolonas en el lugar de acción. Existe una respuesta solidaria a una disminución a la penetración en la célula bacteriana debido a la reducción de la formación de porinas o un aumento de flujo de salida fuera de la célula a través de bombas de expulsión.
- Se ha demostrado resistencia transferible, codificada por plásmidos en *Escherichia coli* y *Klebsiella*.

Hay una resistencia cruzada parcial o completa entre norfloxacino y otras fluoroquinolonas.

Puntos de corte.
Se realizaron pruebas con norfloxacino utilizando la serie de disoluciones de costumbre. Se determinaron las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias para separar los microorganismos sensibles de los resistentes.

Puntos de corte EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Version 13.0, 2023):

Especies	Sensibilidad	resistencia
Enterobacterales (solo ITUs no complicadas)	≤ 0,5 mg/ml	> 0,5 mg/ml

Prevalencia de resistencia adquirida
La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y en el tiempo para algunas especies. Por lo tanto deberá revisarse siempre la situación local de resistencias, especialmente cuando se estén tratando infecciones graves, buscando consejo terapéutico si es necesario. Particularmente en los casos de infección grave o de terapia con éxito, se debe llevar a cabo un diagnóstico microbiológico con la confirmación del microorganismo y su sensibilidad a norfloxacino.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Prevalencia de resistencia adquirida sobre la base de datos de los últimos 5 años a partir de proyectos nacionales de supervisión de la resistencia y estudios (última revisión: Diciembre de 2007)

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos aerobios Gram-positivos
Staphylococcus saprophyticus°
Microorganismos aerobios Gram-negativos
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios Gram-positivos
Enterococcus faecalis§
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)
Microorganismos aerobios Gram-negativos
Citrobacter freundii
Escherichia coli&
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Microorganismos resistentes inherentemente
Microorganismos aerobios Gram-positivos
Enterococcus faecium
*Staphylococcus aureus (*resistente a meticilina*)*
Streptococcus agalactiae
Microorganismos aerobios Gram-negativos
Stenotrophomonas maltophilia
Otros microorganismos
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

°En el momento de la publicación , no hay datos actuales disponibles. La sensibilidad es recogida de la literatura primaria, obras de referencia y de los tratamientos recomendadas.

§ La mayoría de los aislamientos muestran sensibilidad intermedia natural.

&La tasa de resistencia en aislamientos de pacientes con cistitis no complicada es <10%, en otros> 10%

Relación entre la farmacocinética y farmacodinamia

La eficacia depende principalmente de la Cmáx (concentración máxima en suero): MIC (concentración mínima inhibitoria) relación entre el patógeno y las AUC (área bajo la curva): proporción MIK del patógeno, respectivamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El norfloxacino se absorbe rápidamente después de la administración oral. En voluntarios sanos se absorbe por lo menos un 30 a 40% del fármaco contenido en las formas farmacéuticas actualmente disponibles.

Distribución
Se han obtenido concentraciones séricas de 0,84 a 1,64 mg/l entre 1 a 1,5 horas después de la administración oral de una dosis de 400 mg. El tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima ($t_{máx}$) fluctuó entre 0,75 y 2,0 horas. La semivida media en el suero es de 3 a 4 horas en voluntarios sanos; es independiente de la dosis.

El volumen aparente de distribución (Vdβ) es aproximadamente de 223±97 l.

Unión a proteínas
A una concentración de 2,5 mg/l en suero humano, norfloxacino se une en un 13,8% a proteínas plasmáticas.

Eliminación
El norfloxacino absorbido desde el tracto gastrointestinal se elimina por metabolización y excreción renal y biliar.

La excreción renal se produce tanto a nivel de filtración glomerular como por secreción tubular, como lo indican su elevado aclaramiento renal, de aproximadamente 236 ± 56 ml/min, y la inhibición de la excreción del probenecid. El aclaramiento corporal total es de 506 ± 211 ml/min.

Aproximadamente el 25-40% de la dosis fue recuperada en la orina después de la administración oral de una dosis única y de dosis repetidas de 400 mg en voluntarios adultos con función renal normal.

En sujetos sanos de edad avanzada (65 a 75 años, con función renal normal para sus edades) el norfloxacino se excreta con mayor lentitud como correspondería a la disminución fisiológica de la función renal en ese grupo de edad. La absorción del fármaco parece estar inalterada. La semivida de eliminación en pacientes geriátricos fue de 2,7 a 3,5 horas después de la administración de 400 mg/día, y de 5,3 a 5,4 horas después de una dosis de 400 mg dos veces al día.

El norfloxacino se recupera inalterado en la orina y en forma de seis metabolitos activos cuya eficacia antibacteriana es más baja que la del compuesto originario. Más del 70% del fármaco excretado en la orina se recupera en su forma no metabolizada.

La actividad antibacteriana del norfloxacino no se afecta por los cambios del pH urinario.

Farmacocinética en pacientes con función renal alterada
Después de una dosis única de 400 mg, la disponibilidad de norfloxacino en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min x 1,73 m^2 es similar a la que se observa en voluntarios sanos. La excreción renal del norfloxacino está marcadamente reducida en pacientes cuyo aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min x 1,73 m^2. La semivida media de eliminación fue de 4,4; 6,6 y 7,6 horas, en adultos con aclaramiento de creatinina de 30-80, 10-29, e inferiores a 10 ml/min x 1,73 m^2, respectivamente. Los niveles séricos máximos de norfloxacino parecen no ser afectados por la presencia de insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de dosis únicas elevadas de norfloxacino produce artropatía en perros juveniles. El examen histológico de las articulaciones que soportan el peso de esos animales reveló la formación de lesiones permanentes del cartílago. Para otras quinolonas también se han notificado erosiones y otros signos de artropatía en diferentes especies de animales juveniles. No se ha observado ese tipo de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

alteraciones en animales adultos.

Los estudios de genotoxicidad y carcionogenicidad no revelan riesgos potenciales para los seres humanos.

Los ensayos de toxicidad reproductiva y desarrollo embriofetal indican que dosis elevadas de norfloxacino producen signos de embriotoxicidad en ratas y ratones así como un aumento de la mortalidad embrionaria en monos y conejos. Sin embargo, norfloxacino no ha demostrado tener efectos teratógenos en las especies animales testadas. Los estudios de fertilidad y toxicidad perinatal y postnatal no muestran evidencias de toxicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Povidona
Carboximetilalmidon sódico
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910
Talco
Dióxido de titanio (E-171)
Propilenglicol

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos recubiertos con película se presenta en blíster de PVC/PVDC/Al.
Tamaños de envase: 1, 14 y 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.622

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

Fecha de la primera autorización: 01/junio/1999
Fecha de la última renovación: 29 diciembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

marzo 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios