FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

norfloxacino cinfa 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de norfloxacino.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 97,61 mg de lactosa monohidrato y 16,80 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Los comprimidos son de color blanco, oblongos, biconvexos, ranurados en una cara y con el código "N400" en la otra cara.

La ranura no se debe utilizar para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Norfloxacino está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos causadas por bacterias aerobias sensibles (ver secciones 4.4 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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosificación depende de la sensibilidad de los agentes patógenos y de la gravedad de la enfermedad. 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.

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

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	Normalmente 2-3 semanas[2]

[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 debe guiarse 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)

Los comprimidos no deben ser divididos.

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 habrá que sopesarlas 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 recubierto de norfloxacino, al día (ver sección 4.4).

A dicha dosis, las concentraciones de fármaco 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 del norfloxacino en pacientes de edad avanzada, aparte de una ligera prolongación de la semivida del fármaco. 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 deben tomarse 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. 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.

Deberán tomarse preferentemente por la mañana y por la noche. Si ha de administrarse solamente una dosis diaria, ésta deberá tomarse siempre a la misma hora del día.

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

4.3. Contraindicaciones

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

La administración concomitante de norfloxacino y tizanidina (ver sección 4.5).

Tendinitis y/o ruptura de tendones
El 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).

Administración durante el embarazo, lactancia, en niños y adolescentes durante la fase de crecimiento
Norfloxacino no deberá administrarse a niños y adolescentes en fase de crecimiento, embarazadas, ni madres lactantes, ya que hasta la fecha su seguridad y su eficacia no han sido definitivamente establecidas para ese grupo de pacientes. (ver secciones 4.6 y 5.3).

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 solo 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).

Cada vez que se sospeche una infección sistémica, no debe usarse norfloxacino para tratar cualquier infección urinaria, debido a la relativamente baja disponibilidad sistémica del norfloxacino oral.

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

Reacciones de hipersensibilidad
En pacientes que reciben tratamiento 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 debe interrumpirse de inmediato y se deben iniciar medidas apropiadas de emergencia (p. ej., antihistamínicos, glucocorticoides, simpaticomiméticos y ventilación si es necesaria).

Insuficiencia hepática
Se han observado casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal en tratamientos con norfloxacino (ver sección 4.8). En el caso de signos y síntomas de enfermedad hepática (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad en el abdomen), debe interrumpirse 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 (ver sección 4.8). 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

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

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., 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.

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), podrá administrarse 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).

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 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).

Colitis pseudomembranosa
La aparición de diarrea grave y persistente durante o después del tratamiento, puede ser una prueba, muy pocas veces observada, de colitis pseudomembranosa (ver sección 4.8). En tal caso, el tratamiento debe interrumpirse de inmediato y se debe iniciar una terapia adecuada (p. ej., antibióticos con probada eficacia clínica). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados.

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)
- Personas de edad avanzada
- Enfermedad cardiaca (p. ej.: insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, bradicardia)

(Ver sección 4.2. Personas de edad avanzada, sección 4.5, sección 4.8, sección 4.9)

Déficit de G6FD (glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa)
En pacientes con déficit manifiesto o latente de G6FD, los fármacos del grupo de las quinolonas pueden originar reacciones hemolíticas (ver sección 4.8).

Miastenia gravis
El norfloxacino puede exacerbar los síntomas de miastenia gravis y originar una debilidad de la musculatura respiratoria, con riesgo vital. Frente a cualquier signo de distress respiratorio deben tomarse las contramedidas adecuadas.

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

En los pacientes tratados con norfloxacino, se han notificado casos de aparición o exacerbación de miastenia gravis (ver sección 4.8). Ya que esto, puede potencialmente incluir insuficiencia respiratoria que pone en riesgo la vida, los pacientes con miastenia gravis deben estar advertidos para inmediatamente buscar tratamiento médico si se produce una exacerbación de los síntomas.

AINE
La administración concomitante de un fármaco 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 (ver sección 4.5).

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).

Fotosensibilidad
Puede manifestarse fotosensibilidad en pacientes tratados con norfloxacino u otros medicamentos del grupo de las quinolonas (ver sección 4.8). Por esta razón, durante el tratamiento deberá evitarse la exposición prolongada al sol y a la luz solar intensa. Del mismo modo, deberá evitarse el uso de solariums. El tratamiento deberá suspenderse si el paciente presenta síntomas de fotosensibilidad.

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.

Complicación crónica de pielonefritis
Los medicamentos que contienen norfloxacino oral no se recomiendan para el tratamiento de la pielonefritis aguda o crónica.

Disección y aneurisma aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardiacas
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 deben utilizarse 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 cardíacas, 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 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
- disección y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la

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

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 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 cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

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

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El norfloxacino inhibe la enzima CYP 1A2, lo que puede llevar a interacciones con otros fármacos metabolizados por la misma enzima.

Tizanidina
La tizanidina no debe administrarse junto con norfloxacino (ver sección 4.3). En estudios clínicos con otros macrólidos se produjo un aumento en la concentración sérica de tizanidina cuando se administran concomitantemente. El aumento en la concentración sérica de tizanidina se asocia a un efecto hipotensor y sedante potenciado.

Medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT
Norfloxacino, como otras fluoroquinolonas, debe ser usado 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).

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

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

Teofilina

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

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, deberá controlarse la concentración plasmática de teofilina y ajustar la dosis, si fuese necesario.

Cafeína
Se ha demostrado que algunas quinolonas, incluyendo el norfloxacino, inhiben el metabolismo de la cafeína. Esto puede llevar a una reducción del aclaramiento de cafeína y a una prolongación de su semivida plasmática.

Durante el tratamiento con norfloxacino deberá evitarse, siempre que sea posible, la ingestión de cafeína contenida en algunos medicamentos (p.ej., algunos analgésicos).

Ciclosporina
Se han comunicado concentraciones séricas elevadas de ciclosporina en caso de administración concomitante con norfloxacino. Por consiguiente, deberá controlarse el nivel sérico de ciclosporina y efectuarse los ajustes de dosificación necesarios.

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

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

Anticonceptivos
Se ha comunicado que algunos antibióticos disminuyen el efecto de los anticonceptivos orales.

AINE
La administración concomitante de un fármaco 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.

Preparados misceláneos (preparaciones que contienen hierro o antiácidos, productos que contienen magnesio, aluminio, calcio o zinc)
Los preparados multivitamínicos, las preparaciones que contienen hierro o zinc, los antiácidos y el sucralfato no deben ingerirse simultáneamente con los comprimidos norfloxacino, ya que estos podrían reducir la absorción del norfloxacino produciendo una disminución de las concentraciones en suero y orina. Los comprimidos de norfloxacino deberán tomarse 2 horas antes, o por lo menos 4 horas después de haber ingerido dichos productos. Esta restricción no afecta a los fármacos antagonistas de los receptores histamínicos H2.
Esto también es aplicable a ciertas soluciones para nutrición oral y productos lácteos (leche o productos lácteos líquidos, tales como el yogur), que reducen la absorción de norfloxacino. Por lo tanto, norfloxacino se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de estos productos.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No deberá prescribirse norfloxacino a las embarazadas porque no existe experiencia suficiente acerca de su seguridad en este grupo de población. Basándose en el resultado de ensayos en animales de experimentación, no se puede excluir daño a los cartílagos articulares en el organismo inmaduro. Los ensayos en animales de experimentación no evidenciaron efectos teratogénicos.

Norfloxacino pasa al feto y al líquido amniótico.

Lactancia

Debido a que otras quinolonas se excretan a través de la leche materna y a que no existen datos acerca de la administración de norfloxacino a madres lactantes, está contraindicado en las madres lactantes o la lactancia debe ser suspendida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aun y correctamente administrado, norfloxacino puede alterar la capacidad de reacción del paciente hasta el punto de restringir su capacidad para conducir o manejar maquinaria especialmente al comienzo del tratamiento, al aumentar las dosis o al cambiar la medicación y en combinación con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Dentro de cada grupo de frecuencia los efectos no deseados 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).

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones		candidiasis vaginal			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	leucopenia, neutropenia, eosinofilia	trombocitopenia, disminución de hematocrito, cristaluria y prolongación del tiempo de protrombina, anemia hemolítica a veces asociada a deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (ver sección 4.4)			
Trastornos del sistema inmunológico		reacciones de hipersensibilidad, tales como anafilaxia (ver sección 4.4), angioedema,			

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

		urticaria, nefritis intersticial, petequias, bullas hemorrágicas, pápulas con vasculitis			
Trastornos psiquiátricos*		cambios de humor, insomnio, trastornos del sueño, depresión, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, euforia, desorientación, alucinaciones, confusión, trastornos psíquicos y reacciones psicóticas			
Trastornos del sistema nervioso*	dolor de cabeza, vértigo, mareo y somnolencia	cansancio, parestesia, desorientación, polineuropatía incluyendo síndrome de Guillain-Barré, convulsiones y la posible exacerbación de miastenia gravis (ver sección 4.4).			hipoestesia
Trastornos oculares*		trastornos de la visión, aumento de la lacrimación.			
Trastornos del oído y del laberinto*		tinnitus			
Trastornos cardiacos**		palpitaciones			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 sección 4.4 y 4.9)
Trastornos vasculares**		vasculitis			
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal y espasmos, náuseas	ardor de estómago y diarrea, vómitos, anorexia,	colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)		

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

		pancreatitis, hepatitis			
Trastornos hepatobiliares	elevación de la AST, ALT fosfatasa alcalina	elevación de la bilirrubina sérica		hepatitis colestásica, necrosis hepática	fallo hepático, incluyendo casos fatales (ver sección 4.4.)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción cutánea	reacciones cutáneas graves, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell y eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), fotosensibilidad (ver sección 4.4.), prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*		artritis, mialgias, artralgias, tendinitis, tendovaginitis	En algunos casos se ha observado inflamación del tendón de Aquiles, durante el tratamiento con norfloxacino. Esto puede dar lugar a la ruptura del tendón de Aquiles (ver sección 4.4)	rabdomiólisis, aparición o agravamiento de la miastenia gravis (ver sección 4.4)	
Trastornos renales y urinarios		elevación de suero de urea y creatinina sérica			

*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 (incluidos trastornos del sueño, ansiedad, ataques de pánico, depresión e ideas suicidas), deterioro de la memoria y concentración 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).

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 del 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 deberá 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. Deberá mantenerse un aporte suficiente de líquido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fluoroquinolonas, código ATC: J01MA06

Mecanismo de acción
El 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 al norfloxacino , puede derivar de los siguientes mecanismos:

- Modificación de estructuras : El principal mecanismo de resistencia frente al 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):

Especies	Sensibilidad	resistencia
Enterobacteriaceae	≤ 0.5 mg/ml	>1 mg/ml
Puntos de corte con especies no relacionadas*	≤ 0.5 mg/ml	>1 mg/ml

* basado principalmente en datos farmacocinéticos del suero

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, debe llevarse a cabo un diagnóstico microbiológico con la confirmación del microorganismo y su sensibilidad al norfloxacino.

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

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

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 (*methicillin-sensitive*)
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 (methicillin-resistant)
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 las terapias 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

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.

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

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, el 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

Al igual que otras quinolonas, el norfloxacino causó artropatía en animales de experimentación inmaduros. El norfloxacino causó lesiones y, en algunos casos, erosión del cartílago en articulaciones que soportan peso. No se observó artropatía en monos que recibieron norfloxacino en dosis inferiores a 500 mg/kg de peso corporal/día ($C_{máx}$ de 15,6 mg/l). De la misma manera, tampoco se observó ese tipo de alteraciones en animales plenamente desarrollados.

Se observó embriotoxicidad en ratas y ratones, pero en monos y conejos, altas dosis de norfloxacino dieron lugar a un aumento de la mortalidad embrionaria. Estudios sobre fertilidad y toxicidad perinatal y postnatal no revelaron un efecto adverso. El norfloxacino puede detectarse en el líquido amniótico y en la sangre del cordón umbilical.

Basándose en los resultados de los ensayos con animales, el daño al cartílago de las articulaciones del embrión no puede ser enteramente excluido. Los estudios en animales han revelado que no hay evidencia de teratogenicidad.

Potencial cataractogénico

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

Estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales pigmentados (perro) deberían haber permitido alguna estimación del potencial cataractogénico. No se han efectuado estudios experimentales adecuados a este respecto.

Carcinogenicidad
Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones no han aportado evidencias que sugieran carcinogenicidad debida a norfloxacino.

Genotoxicidad y potencial tumorogénico
El norfloxacino puede ser genotóxico debido al efecto inhibitorio que ejerce sobre las topoisomerasas de las células de los mamíferos. Este efecto ocurre a partir de un valor límite que no se supera en el uso terapéutico. Estudios a largo plazo en ratas y ratones no han podido probar una acción tumorogénica.

No se dispone de datos acerca de la fotomutagenicidad ni de la fotocarcinogenicidad del norfloxacino. Los datos comparativos con otras fluoroquinolonas sugieren un bajo potencial fotomutágeno/fotocancerígeno del norfloxacino in vitro y en estudios efectuados en animales de experimentación.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Aceite de ricino hidrogenado
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (de patata)
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Crospovidona
Estearato de magnesio
Hidroxipropilcelulosa (E-463)
Opadry blanco OY-L28900 que contiene:
Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 4000

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

norfloxacino cinfa 400 mg comprimidos se presenta en blíster de Aluminio/Aluminio conteniendo 1, 14 o 500 (envase clínico) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.627

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

Fecha de la primera autorización: 29/03/2007
Fecha de la última renovación: 29/03/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2025

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