

## 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**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Dosificación</b>	<b>Duración del tratamiento<sup>2</sup></b>
Dosis recomendada para cistitis aguda no complicada <sup>3</sup>	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 <sup>1</sup>
Infecciones del tracto urinario complicadas <sup>4</sup>	400 mg dos veces al día	2-3 semanas <sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Esta condición se considera que se cumple en mujeres.

<sup>4</sup> 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  $\times 1,73$  m<sup>2</sup>, 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*

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.

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

En estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de dissección 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 dissección 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 cardíacas, en pacientes con un diagnóstico de dissección o aneurisma aórticos previos o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- tanto para la dissección y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (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
- dissección 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 cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de dissección 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.

### **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

pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de corticosteroides.

Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., tumefacción 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 quinolónicos, 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 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 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

indicar a los pacientes en tratamiento con norfloxacinó 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 norfloxacinó deben ser cuidadosamente sopesadas para cada caso individual (ver apartado 4.2). La concentración urinaria de norfloxacinó puede disminuir si la función renal está gravemente alterada, debido a que la eliminación de norfloxacinó 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 norfloxacinó, 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 norfloxacinó.

### **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 norfloxacinó 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 norfloxacinó. Por consiguiente, se debe controlar el nivel sérico de ciclosporina y efectuar los ajustes de dosificación necesarios.

### **Warfarina**

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).

### Lactancia

Después de administrar una dosis de 200 mg a madres lactantes, no se detectó norfloxacin 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, norfloxacin debe administrarse durante la lactancia cuando es estrictamente necesario.

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

Norfloxacin puede producir vértigo y mareos y, por tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a norfloxacin 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  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, paranoia.

#### **Trastornos del sistema nervioso\*:**

Poco frecuentes: cefalea, mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, convulsiones.  
Raras: temblores, 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.  
Muy raras: pérdida auditiva.

#### **Trastornos cardíacos:**

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.

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 hepato biliares:**

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 tendón, (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, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) en relación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes (ver sección 4.4).

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

#### **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 norfloxacin.



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
<i>Enterobacterales</i> (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.

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)

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

<sup>o</sup>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 recomendados.

<sup>s</sup> La mayoría de los aislamientos muestran sensibilidad intermedia natural.

<sup>&</sup>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 C<sub>máx</sub> (concentración máxima en suero): MIC (concentración mínima inhibitoria) relación entre el patógeno y las AUC (área bajo la curva): proporción M<sub>IK</sub> del patógeno, respectivamente.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

El norfloxacin 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 ( $Vd\beta$ ) es aproximadamente de  $223 \pm 97$  l.

### Unión a proteínas

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

### Eliminación

El norfloxacinó 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  $236 \pm 56$  ml/min, y la inhibición de la excreción del probenecid. El aclaramiento corporal total es de  $506 \pm 211$  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 norfloxacinó 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 norfloxacinó 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 norfloxacinó 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 norfloxacinó en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a  $30 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$  es similar a la que se observa en voluntarios sanos. La excreción renal del norfloxacinó está marcadamente reducida en pacientes cuyo aclaramiento de creatinina es inferior a  $30 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ . 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  $10 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ , respectivamente. Los niveles séricos máximos de norfloxacinó parecen no ser afectados por la presencia de insuficiencia renal.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

La administración de dosis únicas elevadas de norfloxacinó 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 alteraciones en animales adultos.

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

Los ensayos de toxicidad reproductiva y desarrollo embrionofetal 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 teratogénicos 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  
Carboximetilalmidón 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 25°C. 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  
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**

Febrero 2023

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/>