

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NORFLOXACINO DARI PHARMA 400 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

400 mg de norfloxacinó

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 270,57 mg de lactosa monohidrato y 5,00 mg de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

En el tratamiento de infecciones urinarias, la dosis usual para un adulto es de 400 mg dos veces por día, de forma continuada durante 7 a 10 días, aunque la sintomatología haya desaparecido antes.

En mujeres con cistitis aguda no complicada, se ha demostrado efectividad con un régimen terapéutico de 3 días de duración.

La dosis debe ser administrada tan pronto como sea posible una vez desarrollada la infección.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/minuto se reducirá la dosis a un comprimido diario para mantener niveles sanguíneos equivalentes a la dosis recomendada con función renal normal. Si la insuficiencia renal es muy avanzada se valorará caso por caso la conveniencia del tratamiento.

Forma de administración:

Norfloxacinó Dari Pharma 400 mg comprimidos EFG debe tragarse entero con un poco de agua en ayunas o durante las comidas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier antibacteriano quinolínico, relacionado químicamente con él, como el ácido pipemídico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evitar el uso de norfloxacinó 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 norfloxacinó sólo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo (ver también sección 4.3).

Como sucede con otros derivados quinolínicos, debe emplearse norfloxacinó con precaución en pacientes con historia de convulsiones o de factores predisponentes a la aparición de convulsiones.

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

Tendinitis y rotura de tendones

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

Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., tumefacción dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con norfloxacinó 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.

Trastornos cardíacos

Deberá tenerse precaución con el uso de las fluoroquinolonas, incluyendo Norfloxacinó, en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación de intervalo QT, como por ejemplo:

- Síndrome congénito de prolongación del intervalo QT
- Uso concomitante de medicamentos que se conoce que causan prolongación del intervalo QT (p.éj. antiarrítmicos de clase IA y clase III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).
- Alteraciones del equilibrio electrolítico (hipopotasemia, hipomagnesemia).
- Enfermedad cardíaca (p.ej. fallo cardíaco, infarto de miocardio, bradicardia).

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QT, por lo que deberá tenerse precaución al usar fluoroquinolonas, incluyendo Norfloxacin, en estos grupos de población (ver secciones 4.2, 4.5, 4.8 y 4.9).

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos oculares

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

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

Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada (persistentes durante meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a diferentes y, en ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes que recibieron quinolonas y fluoroquinolonas, con independencia de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave se debe interrumpir de manera inmediata el tratamiento con norfloxacin, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

Neuropatía periférica

En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía

sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesia, hipoestesia, disestesia o debilidad. Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con 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).

Población pediátrica:

No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños, por lo tanto, no debe emplearse en este grupo de pacientes debido a la posible aparición de artropatías.

Advertencias sobre excipientes:

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al igual que con otros antibacterianos semejantes, se ha demostrado antagonismo entre el norfloxacino y la nitrofurantoína.

El probenecid disminuye la eliminación de norfloxacino en orina, pero esto no influye en la concentración en suero.

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, para evitar posibles efectos adversos debidos a este fármaco.

La administración conjunta de quinolonas (norfloxacino) y teofilina aumenta la concentración de teofilina en plasma, pudiéndose producir efectos secundarios ligados a este fármacos. Por tanto, la concentración de teofilina en plasma se debe controlar y eventualmente adaptar la dosificación.

Las quinolonas, incluido el norfloxacino, pueden intensificar la acción de los anticoagulantes orales como la warfarina o sus derivados. En la administración conjunta de estos medicamentos, debe controlarse cuidadosamente el tiempo de la protrombina, así como otros parámetros de coagulación.

Los antiácidos, el sucralfato y los preparados de zinc y hierro reducen la absorción de norfloxacino. Por consiguiente, este medicamento debe tomarse de 3 a 4 horas antes o 2 horas después de la ingestión de éstos fármacos. La leche y el yogur reducen la absorción de norfloxacino y por lo tanto el fármaco debe tomarse una hora antes que estos alimentos o dos horas después.

Norfloxacino, al igual que otras fluoroquinolonas, deberá utilizarse con precaución en pacientes que toman medicamentos conocidos por causar incremento del intervalo QT (.p. ej. Antiarrítmicos de clase A y clase III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha determinado la seguridad del uso de norfloxacinó en la mujer embarazada y, consecuentemente, deben sopesarse los beneficios del tratamiento, con los riesgos potenciales del mismo.

Lactancia

Norfloxacinó se excreta en la leche materna y aparece en el cordón umbilical y líquido amniótico. Por tanto, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con norfloxacinó.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de evidencias sobre reacciones adversas en la capacidad de conducción o utilización de maquinaria. Sin embargo, en raras ocasiones se han observado efectos adversos, tales como cefalea y mareos, que desaconsejan la conducción de vehículos o maquinaria hasta que cesen los efectos del fármaco.

Debe evitarse la administración conjunta con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas han sido leves e infrecuentes (4,4% de incidencia).

Los efectos secundarios más frecuentes fueron gastrointestinales (náuseas, anorexia, diarrea), cefalea, mareos, reacciones alérgicas (urticaria, erupciones, prurito). En pacientes de edad avanzada pueden observarse trastornos del SNC* (fatiga, somnolencia, confusión).

Raramente se han observado anomalías en las determinaciones de laboratorio, e incluyen: leucopenia, eosinofilia y elevación de SGOT y SGPT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, BUN, creatinina y HDL, así como una disminución de los valores del hematocrito.

Las fluoroquinolonas pueden causar excepcionalmente, en combinación con otros factores nocivos, tendinitis o rotura de tendones*.

Trastornos cardíacos**

Frecuencia desconocida: arritmia ventricular y torsades de pointes (notificada predominantemente en pacientes con factores de riesgo para la prolongación QT), prolongación del QT en electrocardiograma (ver secciones 4.4 y 4.9).

*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).

Trastornos vasculares**

** 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 existe experiencia clínica con sobredosis y, por lo tanto, se desconocen los signos, síntomas y tratamiento.

En caso de sobredosificación aguda, debe vaciarse el estómago induciendo el vómito o por lavado gástrico y observar cuidadosamente al paciente, así como emplear medidas terapéuticas sintomáticas y de sostén. Debe mantenerse una hidratación adecuada. La ingestión de dosis altas de norfloxacino puede producir cristaluria.

En caso de sobredosis, se deberá implementar tratamiento sintomático. Deberá monitorizarse el electrocardiograma, ya que existe la posibilidad de prolongación del intervalo QT.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

El norfloxacino tiene un amplio espectro de actividad antibacteriana frente a gérmenes patógenos aerobios gram-positivos y gram-negativos.

El norfloxacino inhibe la síntesis bacteriana del ácido desoxirribonucleico y es bactericida. A causa de su potente actividad, es activo frente a organismos que son resistentes al ácido nalidíxico, oxonílico y pipemídico, cinoxacina y compuestos relacionados.

El norfloxacino no presenta resistencia cruzada con agentes antibacterianos no relacionados estructuralmente con él, como penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, macrólidos, aminociclítol y sulfonamidas, 2,4 diaminopirimidinas o sus combinaciones (p.ej. cotrimoxazol).

Asimismo no se ha observado resistencia cruzada con otros antibacterianos quinolónicos.

El norfloxacino es activo "*in vitro*" frente a las siguientes bacterias encontradas en infecciones urinarias:

- ♣ *Enterobacteriaceae*: *Escherichia coli*; *Proteus mirabilis*, *Proteus* spp. (indol positivo), *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* spp., *Edwardsiella tarda*, *Hafnia* spp.
- ♣ *Pseudomonadaceae*: *Pseudomonas aeruginosa*.
- ♣ *Otras*: *Alcaligenes*, spp., *Flavobacterium* spp.; *Cocos gram positivos* (*Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus* spp., *enterococos*).

Además, el norfloxacinó es activo frente a: *Shigella* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahemoliticus*, *Bacillus cereus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* y *Hemophilus influenzae*.

El norfloxacinó no es activo frente a anaerobios como: *Actinomices* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. y *Clostridium* spp. diferentes de *C. perfringens*.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Cuando se administra norfloxacinó por vía oral se produce una rápida absorción. En individuos sanos se absorbe generalmente el 30-40% de la dosis oral. Una hora después de administrar 400 mg se alcanza una concentración en suero de 1,5 µg/ml. La semivida sérica es, aproximadamente, de 4 horas, e independiente de la dosis.

El norfloxacinó se elimina por vía biliar y renal.

La eliminación renal tiene lugar a través de la filtración glomerular y secreción tubular, donde se puede detectar un valor elevado del aclaramiento renal (alrededor de 275 ml/min).

En orina se ha encontrado norfloxacinó y 6 metabolitos activos, cuya actividad bactericida es poco significativa. La eliminación total de las formas no metabolizadas es de más de un 70%.

La acción bactericida del norfloxacinó no influye en los cambios de pH de la orina.

La unión a proteínas es del 15%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Con el uso prolongado de norfloxacinó, se observaron lesiones del cartílago articular en animales jóvenes.

En ratas y perros se produjo cristaluria con dosis elevadas de norfloxacinó cuando el pH de la orina era superior a 6.

Mutagenicidad

Los resultados de las pruebas de mutagenicidad realizadas "in vitro" e "in vivo" indican que norfloxacinó no es mutagénico.

Fertilidad

Los estudios realizados sobre toxicidad en la reproducción realizados sobre ratones de ambos sexos no mostraron efectos del norfloxacinó sobre las funciones reproductoras. Tampoco tuvo efectos en el cuerpo lúteo ni en la implantación.

El norfloxacinó no ejerce efectos teratógenos sobre ratones, conejos y monos. Tampoco se han encontrado evidencias de toxicidad peri- y postnatal.

Carcinogénesis

La estructura química del norfloxacin no muestra analogías con mutágenos o carcinógenos conocidos. Los estudios de carcinogenicidad realizados en ratones y ratas no mostraron evidencias de efectos cancerígenos.

En estudios toxicológicos crónicos en ratas y perros no se encontraron cambios que puedan sugerir un riesgo de carcinogenicidad del norfloxacin.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Aceite de ricino hidrogenado polioxietileno
Povidona
Crospovidona
Sílice coloidal hidratada
Estearato de magnesio.

Recubrimiento:
Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

La especialidad acondicionada en su envase definitivo, tiene un periodo de validez de 5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura ambiente.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PA-Al-PVC/Al con 7 comprimidos por blister. Envase con 14 comprimidos. Envase clínico con 500 comprimidos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dari Pharma, S.L.U.
Gran Vía Carles III, 98, piso 10
08028 Barcelona – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64083

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

Julio de 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020