

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Norfloxacin Normon 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de norfloxacin.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos, serigrafiados en una cara y anónimos en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Norfloxacin 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 norfloxacin 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
- Cistitis aguda complicada.
- Infecciones del tracto urinario complicadas (excepto pielonefritis complicada).
- Uretritis incluidos casos causados por cepas de *Neisseria gonorrhoeae* sensible

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado 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. En caso de sospechar fracaso del tratamiento, debe emprenderse la investigación microbiológica para obtener la posible resistencia bacteriana.

##### Dosificación en adultos

Diagnóstico	Posología	Duración del tratamiento
Dosis recomendada para infecciones del tracto urinario	400 mg dos veces al día	7-10 días <sup>1</sup>

Dosis recomendada para cistitis aguda no complicada <sup>3</sup>	400 mg dos veces al día	3 días
Infección del tracto urinario complicadas <sup>4</sup>	400 mg dos veces al día	Normalmente 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 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.

<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 adecuado para el tratamiento de 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 aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/ minx1,73 m<sup>2</sup>, es de un comprimido recubierto de norfloxacino, al día.

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*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños o adolescentes en fase de crecimiento (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

#### Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse tragándolos con suficiente cantidad del líquido (p.je, 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 debería tomarse siempre a la misma hora del día.

Los comprimidos no deben ser triturados o divididos.

### **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 fluorquinolonas (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).

Cuando se sospeche una infección sistémica, no debe usarse norfloxacino para tratar cualquier infección urinaria, debido a las 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. 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 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 accidentes vascular cerebral), podrá administrarse norfloxacino solo 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 cardíaca (p.ej.: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia)
- (Ver sección 4.2. Personas de edad avanzada, sección 4.5, sección 4.8, sección 4.9)

### **Déficit 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 a una debilidad de la musculatura respiratoria, con riesgo vital. Frente a cualquier signo de distrés respiratorio deben tomarse las contramedidas adecuadas.

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.

### **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 sección 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 cardíacas**

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

Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad por aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos 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 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 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 palpitations 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).

### Advertencia sobre excipientes

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El norfloxacin 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 norfloxacin (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**

Norfloxacin, 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 norfloxacin y la nitrofurantoína. Por esta razón, deberá evitarse la administración concomitante de norfloxacin y nitrofurantoína.

### **Probenecid**

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

### **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 norfloxacin 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 norfloxacin, inhiben el metabolismo de la cafeína. Esto puede llevar a una reducción del aclaramiento de la cafeína y una prolongación de su semivida plasmática.

Durante el tratamiento con norfloxacin 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 ciclosporinas en caso de administración concomitante con norfloxacino. Por consiguiente, deberá controlarse el nivel sérica de ciclosporina efectuarse los ajustes de dosificación necesarios.

#### **Warfarina**

Las quinolonas, incluyendo 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 adecuadas.

#### **Fenbufeno**

De acuerdo a estudios realizados en animales de experimentación, la administración concomitante de fluoroquinolonas con fenbufeno pueden 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.

#### **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 ingeridos dichos productos. Esta restricción no afecta a los fármacos antagonistas de los receptores histamínicos H<sub>2</sub>.

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.

### **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 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 secundarios se definen de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); 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).

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes:	Candidiasis vaginal
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes:	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia
Poco frecuentes:	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)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes:	Reacciones de hipersensibilidad, tales como anafilaxia (ver sección 4.4), angioedema, urticaria, nefritis, intersticial, petequias, bullas hemorrágicas, pápulas con vasculitis
<b>Trastornos psiquiátricos*</b>	
Poco frecuentes:	Cambios de humor, insomnio, trastorno de sueño, depresión, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, euforia, desorientación, alucinaciones, confusión, trastornos psíquicos y reacciones psicóticas
<b>Trastornos del sistema nervioso*</b>	
Frecuentes:	Dolor de cabeza, vértigo, mareo y somnolencias
Poco frecuentes:	cansancio, parestesia, desorientación, polineuropatía incluyendo síndrome de Guillain-Barré, convulsiones y la posible exacerbación de miastenia gravis (ver sección 4.4)
Frecuencia no conocida	Hipoestesia
<b>Trastornos oculares*</b>	
Poco frecuentes:	Trastornos de la visión, aumento de la lacrimación
<b>Trastornos del oído y del laberinto*</b>	
Poco frecuentes:	Tinnitus
<b>Trastornos cardíacos**</b>	
Poco frecuentes:	Palpitaciones
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 sección 4.4 y 4.9)
<b>Trastornos vasculares**</b>	
Poco frecuentes:	Vasculitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	

Frecuentes:	Dolor abdominal y espasmos, náuseas
Poco frecuentes:	Ardor de estómago y diarrea, vómitos, anorexia, pancreatitis, hepatitis
Muy raras:	Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes:	Elevación de la AST, ALT fosfatasa alcalina
Poco frecuentes:	Elevación de la bilirrubina sérica
Muy raras:	Hepatitis colestásica, necrosis hepática
Frecuencia no conocida:	Fallo hepático, incluyendo casos fatales (ver sección 4.4)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Erupción cutánea
Poco frecuentes:	Reacciones cutáneas graves, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell y eritema multiforme (síndrome Stevens-Johnson), fotosensibilidad (ver sección 4.4), prurito
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*</b>	
Poco frecuentes:	Artralgia, mialgias, artralgiás, tendinitis, tendovaginitis
Raras:	Inflamación del tendón de Aquiles, durante el tratamiento. Puede dar lugar a la ruptura del tendón de Aquiles (ver sección 4.4)
Muy raras:	Rabdomiolisis, aparición o agravamiento de la miastenia gravis (sección 4.4)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	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, 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 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 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 deberá recomendar al paciente que tome soluciones que contengan calcio para transformar al norfloxacin 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

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

#### Relación entre la farmacocinética y farmacodinamia

La eficacia depende principalmente de la  $C_{m\acute{a}x}$  (concentración máxima en suero): MIC (concentración mínima inhibitoria) relación entre el patógeno y las AUC (área bajo la curva): proporción MIK del patógeno, respectivamente.

#### Mecanismo (s) de resistencia

La resistencia al norfloxacin, puede derivar de los siguientes mecanismos:

- Modificación de estructuras: El principal mecanismo de resistencia frente a la norfloxacin 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 de *Escherichia coli* y *Klebsiella*.

Hay una resistencia cruzada parcial o completa entre norfloxacin y otras fluoroquinolonas. Puntos de corte.

Se realizaron pruebas con norfloxacin 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
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0.5$ mg/ml	$> 0,5$ mg/ml

Para *Neisseria gonorrhoeae* y otras especies no se han establecido las CMI

\* 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 norfloxacin.

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 aeróbicos Gram positivos</b>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> <sup>o</sup>
<b>Microorganismos aeróbicos 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 aeróbicos Gram positivos</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>§</sup>
<i>Staphylococcus aureus (methicillin-sensitive)</i>
<b>Microorganismos aeróbicos 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 aeróbicos Gram positivos</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus aureus (methicillin-resistant)</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b>Microorganismos aeróbicos 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 las terapias recomendadas.

<sup>§</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%

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

El norfloxacinó se absorbe rápidamente después de la administración oral.. En voluntarios sanos, se absorbe por lo menos un 30-40% 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 ( $t_{m\acute{a}x}$ ) fluctuó entre 0,75 y 2,0 horas.

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, el norfloxacinó se une en un 13.8% a proteínas plasmáticas.

### Biotransformación/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.

La semivida media en el suero es de 3 a 4 horas en voluntarios sanos; es independiente de la dosis.

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  $30$  ml/min x  $1,73$  m<sup>2</sup> 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  $30$  ml/min x  $1,73$  m<sup>2</sup>. 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<sup>2</sup>, respectivamente. Los niveles séricos máximos de norfloxacinó parecen no ser afectados por la presencia de insuficiencia renal.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Al igual que otras quinolonas, el norfloxacinó causó artropatía en animales de experimentación inmaduros. El norfloxacinó 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<sub>máx</sub> 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. 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.

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**

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

Talco

Dióxido de titanio (E-171)

Copolímero básico de metacrilato de butilo

### **6. 2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25 ° C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de Aluminio-Aluminio conteniendo 1, 14 y 500 comprimidos recubiertos con película (envase clínico).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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 NORMON

Ronda de Valdecarrizo, 6 -28760 Tres Cantos- Madrid (España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

63159

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

Fecha de la primera autorización: 06/06/2000

Fecha de la última renovación: 06/06/2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11/2021

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/>)