

NORFLOXACINO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

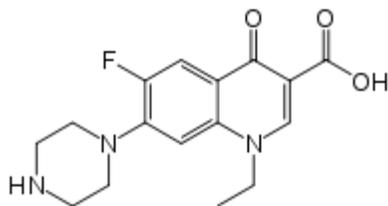
Norfloxacino Comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Norfloxacino 400 mg

Excipientes c.s.



Ácido 1,4-Dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico

3. FORMA FARMACÉUTICA

Norfloxacino 400 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Norfloxacino 400 mg está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por bacterias aerobias sensibles al Norfloxacino:

- Infecciones agudas y crónicas, complicadas y no complicadas del tracto urinario superior e inferior (excepto complicaciones de pielonefritis)

Deberán tenerse en cuenta las directrices oficiales locales, p.ej. las recomendaciones nacionales referentes al apropiado uso y prescripción 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 bacterial.

Dosificación en adultos

Diagnóstico	Dosificación	Duración del tratamiento
Cistitis aguda no complicada ⁽³⁾	400 mg dos veces al día	3 días
Infecciones del tracto urinario	400 mg dos veces al día	7 a 10 días ⁽¹⁾
Infecciones crónicas recurrentes del tracto urinario ⁽⁴⁾	400 mg dos veces al día	normalmente 2-3 semanas ⁽²⁾

(1) Los síntomas que acompañan a las infecciones del tracto urinario, tales como ardor al orinar, fiebre y dolor desaparecen al cabo de solamente uno a dos días. Aunque eso ocurra, el paciente deberá cumplir la duración prescrita para el tratamiento.

(2) Si se obtiene una supresión adecuada de la infección dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento, la dosis de Norfloxacin 400 mg puede reducirse a un comprimido una vez al día.

(3) Esta condición se considera que se cumple en mujeres

(4) Excluyendo complicaciones de pielonefritis agudas o crónicas

Los comprimidos no deben ser divididos.

Dosificación para los pacientes con insuficiencia renal

Norfloxacin 400 mg es apropiado para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal, las ventajas y desventajas de la utilización de Norfloxacin habrá que sopesarlas en cada caso individual. La dosis recomendada para los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min x 1,73 m², es de un comprimido de Norfloxacin 400 mg, 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 Norfloxacin responsables de infecciones de las vías urinarias.

Dosificación para los pacientes de edad avanzada

Estudios farmacocinéticos no han mostrado evidencias de diferencias en la farmacocinética del norfloxacin 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.

Niños y adolescentes en fase de crecimiento

Norfloxacin 400 mg no está recomendado para uso en niños o adolescentes en fase de crecimiento (véase 4.3 Contraindicaciones).

Modo de administración

Los comprimidos deben tomarse tragándolos con suficiente cantidad de líquido (p.ej., un vaso de agua) al menos una hora antes o dos horas después de las comidas o de la ingestión de leche.

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente del preparado Norfloxacin 400 mg o a cualquier otro medicamento antibacteriano perteneciente a la familia de las quinolonas.

Administración durante el embarazo, lactancia, en niños y adolescentes durante la fase de crecimiento.

El Norfloxacin 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.

Pacientes con trastornos renales y hepáticos.

Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave.

Tendinitis y/o ruptura de tendones

El Norfloxacin está contraindicado en pacientes con un historial de tendinitis y/o ruptura de tendones relacionados con la administración de fluoroquinolonas.

La administración concomitante de Norfloxacin y antiácidos, teofilina o tizanidina.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cada vez que se sospeche una infección sistémica, Norfloxacin 400 mg no debe usarse para tratar cualquier infección urinaria, debido a la relativamente baja disponibilidad sistémica del Norfloxacin oral.

Reacciones de hipersensibilidad

En pacientes que reciben tratamiento con quinoleína, se han dado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (reacciones anafilácticas o anafilactoides), algunas después de la primera dosis. En tales casos, el tratamiento con Norfloxacin debe interrumpirse de inmediato y se deben iniciar medidas apropiadas de emergencia (por ejemplo, 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 Norfloxacin. 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/o ruptura de tendones

Norfloxacino está contraindicado en pacientes con antecedentes de enfermedad o trastornos del tendón relacionados con tratamiento con quinolona.

Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Durante las primeras 48 horas de tratamiento con Norfloxacino se puede producir tendinitis y/o ruptura de tendones (concretamente, en el tendón de Aquiles), a veces bilateral. Este riesgo se incrementa en pacientes usualmente mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. En caso de presentarse dolor o inflamación del tendón de Aquiles debe suspenderse la terapia. Se debe tener cuidado para mantener la extremidad afectada en reposo.

Uso en pacientes con epilepsia u otros trastornos del sistema nervioso central

Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales

En las personas epilépticas y en pacientes con trastornos preexistentes del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, con un umbral bajo de convulsiones, con historial de convulsiones, riego sanguíneo cerebral disminuido, alteraciones estructurales del cerebro o accidente vascular cerebral), podrá administrarse Norfloxacino sólo si el beneficio de su administración predomina claramente sobre el riesgo, debido a la posibilidad de aparición de reacciones adversas del SNC.

En raros casos se han comunicado convulsiones en pacientes bajo tratamiento con Norfloxacino.

El tratamiento con Norfloxacino puede llevar a exacerbaciones y agravamiento de los síntomas en pacientes con trastornos psiquiátricos conocidos o sospechados, alucinaciones y/o confusión.

Por lo general, se indican, medidas de emergencia apropiadas (por ejemplo, mantenimiento de las vías respiratorias libres, administrar anticonvulsivos).

Hay riesgo de presentar síntomas de neuropatía periférica (dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento, debilidad o un cambio en la sensación táctil y la percepción de dolor, temperatura o ubicación espacial de brazos o piernas) poco tiempo después de iniciar el tratamiento, los cuales, en algunos casos, pueden ser irreversibles. En caso de presentar alguno de estos síntomas, se debe interrumpir el tratamiento e instruir al paciente que contacte a su médico.

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. En tal caso, el tratamiento debe interrumpirse de inmediato y se debe iniciar una terapia adecuada (por ejemplo, antibióticos con probada eficacia clínica). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados.

Déficit de G6FD (glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa)

En pacientes con déficit manifiesto o latente de G6FD, los fármacos del grupo de las quinolonas pueden originar reacciones hemolíticas.

Miastenia gravis

Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis

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

En los pacientes tratados con Norfloxacinó, se han notificado casos de aparición o exacerbación de miastenia gravis. 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 Norfloxacinó, pueden aumentar el riesgo de estimulación del SNC y crisis convulsivas. Por lo tanto, Norfloxacinó se debe utilizar con precaución en personas que reciben concomitantemente AINEs.

Fotosensibilidad

Puede manifestarse fotosensibilidad en pacientes tratados con Norfloxacinó 400 mg u otros medicamentos del grupo de las quinolonas. 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 severa, las ventajas y desventajas del uso de Norfloxacinó 400 mg deben ser cuidadosamente sopesadas para cada caso individual.

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

Los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina.

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 cardiacos

Se debe tener precaución al utilizar fluoroquinolonas, incluyendo Norfloxacin, 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 (ej: antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)
- Desequilibrio electrolítico no corregido: (ej: hipopotasemia, hipomagnesemia)
- Personas de edad avanzada
- Enfermedad cardiaca (ej: insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, bradicardia)

Ver sección 4.2, pacientes de edad avanzada, sección 4.5, sección 4.8, sección 4.9.

Complicación crónica de pielonefritis

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

Hipoglicemia

Al igual que otras quinolonas, se han reportado con mayor frecuencia casos de hipoglicemia en pacientes diabéticos, predominantemente en pacientes geriátricos. En todos los pacientes diabéticos, se recomienda monitorear cuidadosamente el nivel de glucosa en sangre.

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 puesto que aumenta la concentración sérica de tizanidina. El aumento en la concentración sérica de tizanidina se asocia a un efecto hipotensor y sedante potenciado.

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

Cafeína

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

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

Ciclosporina

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

Warfarina

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

Fenbufeno

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

Anticonceptivos

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

Medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT

Norfloxacinó, como otras fluoroquinolonas, debe ser usado con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos con capacidad conocida de prolongar el intervalo QT (ej: antiarrítmicos de clase IA y III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)

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 de Norfloxacin 400 mg, ya que estos podrían reducir la absorción del Norfloxacin produciendo una disminución de las concentraciones en suero y orina. Los comprimidos de Norfloxacin 400 mg deberán tomarse 2 horas antes, o por lo menos 4 horas después de haber ingerido dichos productos. Esta restricción no afecta a los fármacos antagonistas de los receptores histamínicos H₂.

Esto también es aplicable a ciertas soluciones para nutrición oral y productos lácteos (leche o productos lácteos líquidos, tales como el yogur), que reducen la absorción de Norfloxacin. Por lo tanto, Norfloxacin se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de estos productos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No deberá prescribirse Norfloxacin 400 mg 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.

El Norfloxacin pasa al feto y al líquido amniótico.

Debido a que otras quinolonas se excretan a través de la leche materna y a que no existen datos acerca de la administración de Norfloxacin 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, Norfloxacin 400 mg 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 están presentes en orden de gravedad decreciente.

Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Muy raro ($< 1/10000$); No conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Poco frecuente: candidiasis vaginal

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad, tales como anafilaxia, angioedema, urticaria, nefritis intersticial, petequias, bullas hemorrágicas, pápulas con vasculitis.

Trastornos psíquicos y del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza, vértigo, mareo y somnolencia.

Poco frecuentes: cansancio, cambios de humor, parestesia, insomnio, trastornos del sueño, depresión, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, euforia, desorientación, alucinaciones, confusión, polineuropatía incluyendo síndrome de Guillain-Barré, trastornos psíquicos, convulsiones, reacciones psicóticas y la posible exacerbación de miastenia gravis (ver sección 4.4).

No conocido: hipoestesia

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Trastornos de la visión, aumento de la lacrimación.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: tinitus

Trastornos cardíacos

Poco frecuente: palpitaciones

Muy raro: síndrome QT prolongado.

No conocido: arritmia ventricular y torsade de pointes (notificadas principalmente en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT), prolongación del QT en ECG

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal y espasmos, náuseas.

Poco frecuentes: ardor de estómago y diarrea, vómitos, anorexia, pancreatitis, hepatitis

Raro: colitis pseudomembranosa.

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: elevación de la AST, ALT fosfatasa alcalina

Poco frecuente: elevación de la bilirrubina sérica.

Muy raro: hepatitis colestásica, necrosis hepática.

No conocido: fallo hepático, incluyendo casos fatales (ver sección 4.4.)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: erupción cutánea.

Poco frecuentes: reacciones cutáneas graves, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell y eritema multi-forme (síndrome de Stevens-Johnson), fotosensibilidad, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos

Poco frecuentes: artritis, mialgias, artralgias, tendinitis, tendovaginitis

Raros: En algunos casos se ha observado inflamación del tendón de Aquiles, durante el tratamiento con Norfloxacin. Esto puede dar lugar a la ruptura del tendón de Aquiles.

Muy raro: aparición o agravamiento de la miastenia gravis, Rabdomiólisis

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: elevación de suero de urea y creatinina sérica.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Raros: Hiperglicemia, hipoglucemia.

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 indicará al paciente que beba soluciones que contengan calcio para transformar al Norfloxacin en un complejo cálcico, el cual escasamente se absorbe desde el tracto gastrointestinal.

Deberá mantenerse un aporte suficiente de líquido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Norfloxacin es un antibiótico bactericida perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas.

Código ATC: J01MA06

Mecanismo de acción

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

Relación entre la farmacocinética y farmacodinamia

La eficacia depende principalmente de la Cmax (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 Norfloxacinó, puede derivar de los siguientes mecanismos:

- Modificación de estructuras: El principal mecanismo de resistencia frente a la Norfloxacinó 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 Norfloxacinó y otras fluoroquinolonas.

Puntos de corte

Se realizaron pruebas con Norfloxacinó utilizando la serie de diluciones de costumbre. Se determinaron las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias para separar los microorganismos sensibles de los resistentes.

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Especies	Sensibilidad	Resistencia
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Puntos de corte con especies no relacionadas*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* 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 severa o de terapia con éxito, debe llevarse a cabo un diagnóstico microbiológico con la confirmación del microorganismo y su sensibilidad al Norfloxacin.

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_{max}) fluctúa entre 0,75 y 2 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 ± 97 l.

Unión a proteínas

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

Eliminación

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

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

En sujetos sanos de edad avanzada (65 a 75 años, con función renal normal para sus edades) el Norfloxacin 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 Norfloxacin 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 Norfloxacin no se afecta por los cambios del pH urinario.

Farmacocinética en pacientes con función renal alterada

La excreción renal del Norfloxacinó está marcadamente reducida en pacientes cuyo aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min x 1,73 m². Los niveles séricos máximos de Norfloxacinó parecen no ser afectados por la presencia de insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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 Norfloxacinó en dosis inferiores a 500 mg/kg de peso corporal/día (C_{max} de 15,6 mg/l). De la misma manera, tampoco se observó ese tipo de alteraciones en animales plenamente desarrollados.

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

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

Potencial cataractogénico

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

Carcinogenicidad

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

Genotoxicidad y potencial tumorogénico

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alginato sódico, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, cabosil (sílica coloidal), hidroxipropilmetilcelulosa E5 PLV, dióxido de titanio, triacetin (triacetato de glicerol), agua purificada*.

*Se evapora en el proceso.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Norfloxacino 400 mg se presenta en caja por 14 y 100 comprimidos recubiertos en blíster de PVC-PVDC transparente/Aluminio.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Carrera 9 N° 30-29, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Costa Rica, Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A., con domicilio en Bogotá, Colombia.

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

Rep. Dominicana: Sanofi-aventis de la Rep. Dominicana S.A.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

20 de Mayo de 2016.

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63202/FichaTecnica_63202.html.pdf.

Sanofi Generics. Signal detection Assessment Form No. 36/14 V.3.0. – Fluoroquinolones (ciprofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina). August 2014.

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta 47, Noviembre de 2013.

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta 48, Noviembre de 2013.