

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Norfloxacin Sandoz 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di norfloxacin.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestite con film.

Compresse rivestite con film, rotonde, bianche, leggermente biconvesse, con una linea di frattura su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Norfloxacin Sandoz 400 mg compresse rivestite con film è un agente battericida/chemioterapico ad ampio spettro, indicato per il trattamento delle seguenti infezioni causate da batteri aerobi gram-positivi e gram-negativi sensibili a norfloxacin:

- Cistite acuta non complicata. Nella cistite acuta non complicata, Norfloxacin Sandoz deve essere usata soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato
- Uretrite inclusi i casi dovuti a ceppi sensibili di *Neisseria gonorrhoeae*
- Infezioni complicate delle vie urinarie (esclusa la pielonefrite complicata)
- Cistite acuta complicata

È necessario tenere in considerazione le linee guida ufficiali locali, per esempio le raccomandazioni nazionali relative ad un uso corretto e alla prescrizione appropriata degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio dipende dalla sensibilità degli agenti patogeni e dalla gravità della malattia; vedere la posologia raccomandata nella tabella seguente. I medicinali a base di norfloxacin per uso orale non sono raccomandati per il

trattamento della pielonefrite acuta o cronica complicata. È necessario analizzare la sensibilità al trattamento da parte dell'organismo responsabile dell'infezione (se possibile), anche se la terapia può essere iniziata prima che i risultati di tali analisi siano disponibili.

Nel caso si sospetti il fallimento della terapia, si deve effettuare un'indagine microbiologica per una possibile resistenza batterica.

Posologia negli adulti

Diagnosi	Posologia	Durata della terapia ²
Cistite acuta non complicata ³	400 mg due volte al giorno	3 giorni
Infezioni del tratto urinario (Uretrite inclusi casi dovuti a ceppi sensibili di <i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	400 mg due volte al giorno	7-10 giorni ¹
Infezioni complicate del tratto urinario: uretriti e cistite acuta	400 mg due volte al giorno	2 - 3 settimane

¹ I sintomi associati alle infezioni delle vie urinarie, quali la sensazione di bruciore durante la minzione o la febbre e il dolore, recedono già dopo 1 o 2 giorni. Tuttavia deve essere rispettata la durata del trattamento raccomandata.

² Il trattamento a lungo termine deve essere accompagnato da un'analisi della risposta del paziente, che tenga conto delle linee guida terapeutiche ufficiali, e dalla valutazione del rischio di sviluppare resistenza.

³ Questo disturbo viene considerato pertinente alle donne.

Dosaggio nei pazienti con insufficienza renale

Norfloxacin Sandoz 400 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento dei pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa si devono valutare attentamente i vantaggi e gli svantaggi dell'uso di Norfloxacin Sandoz su base individuale. Per i pazienti con una clearance della creatinina ≤ 30 ml/min x 1,73 m² il dosaggio raccomandato è di una compressa di Norfloxacin Sandoz 400 mg al giorno.

A questo dosaggio le concentrazioni nei liquidi e nei tessuti superano le MIC della maggior parte dei patogeni sensibili a norfloxacin responsabili delle infezioni delle vie urinarie.

Dosaggio nei pazienti anziani

Gli studi di farmacocinetica non hanno evidenziato alcuna differenza nella farmacocinetica di norfloxacin nei pazienti anziani, tranne un leggero prolungamento dell'emivita. In assenza di compromissione della funzionalità renale, nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

L'uso di Norfloxacina Sandoz non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti in crescita (vedere il paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere deglutite con una quantità adeguata di liquido (come ad esempio un bicchiere d'acqua) almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto o l'ingestione di latte (vedere anche paragrafo 4.5 Preparazioni varie).

Le compresse rivestite con film devono essere preferibilmente assunte al mattino e alla sera. In caso di mono-somministrazione quotidiana, la dose deve essere assunta sempre alla stessa ora del giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a qualsiasi componente di questo medicinale, a un qualsiasi antibatterico chinolonico correlato o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Norfloxacina è controindicata nei pazienti con anamnesi di tendinite e/o rottura del tendine correlata alla somministrazione di fluorochinoloni (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

Uso nei bambini

Norfloxacina Sandoz è controindicato nei bambini in età prepuberale e negli adolescenti in crescita. Come con altri chinoloni, Norfloxacina Sandoz ha mostrato di causare artropatia negli animali immaturi. La sicurezza di Norfloxacina Sandoz nei bambini non è stata adeguatamente esplorata, pertanto l'uso di Norfloxacina Sandoz nei bambini in età prepuberale o adolescenti in crescita è controindicato.

Uso in gravidanza e allattamento, e nei bambini e negli adolescenti in crescita

Norfloxacina non deve essere utilizzata da bambini e adolescenti in crescita o donne in stato di gravidanza e che stanno allattando. Questo perché la sicurezza non è ancora stata sufficientemente stabilita in questi gruppi di pazienti (vedere paragrafo 4.6 e 5.3).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di norfloxacina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato

reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8).

Il trattamento di questi pazienti con norfloxacina deve essere iniziato solo in assenza di opzioni di trattamento alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili.

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensoriali), sono stati segnalati in pazienti che assumono chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dalla loro età e da fattori di rischio preesistenti.

La somministrazione di norfloxacina deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

Fotosensibilità

Nei pazienti che assumono norfloxacina compresse o altri medicinali chinolonici può insorgere fotosensibilità. In corso di trattamento è necessario evitare i lunghi periodi di esposizione al sole e alla luce solare intensa. Analogamente, in questo periodo si deve evitare l'uso dei solarium. Il trattamento deve essere sospeso se insorgono sintomi di fotosensibilità.

Tendiniti e/o rottura dei tendini

Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura di tendine è maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione) il trattamento con norfloxacina deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti affetti devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

Uso nei pazienti affetti da epilessia o da altri disturbi del SNC

Nel caso di pazienti epilettici e con disturbi del sistema nervoso centrale (SNC) preesistenti (per esempio bassa soglia di convulsione, anamnesi di convulsioni, riduzione del flusso sanguigno cerebrale, alterazioni della struttura cerebrale o ictus), norfloxacina deve essere somministrata solo se i benefici superano nettamente i rischi, a causa della possibilità di effetti indesiderati a carico del SNC in questi pazienti. In rari casi, nei pazienti che ricevevano norfloxacina sono state riportate convulsioni. Nei pazienti con disturbi psichiatrici noti o sospetti, allucinazioni e/o confusione norfloxacina può provocare l'esacerbazione e il peggioramento dei sintomi. In questi casi sono indicate le normali misure di emergenza appropriate (come il mantenimento della pervietà delle vie aeree e la somministrazione di anticonvulsivanti).

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa, si devono valutare attentamente i benefici e i rischi derivanti dall'uso di Norfloxacina Sandoz compresse per ogni singolo caso (vedere il paragrafo 4.2). Poiché la funzionalità renale si riduce con l'età, a questo gruppo di pazienti appartengono in particolare gli anziani. Se la funzionalità renale è gravemente compromessa, la concentrazione urinaria di norfloxacina può essere ridotta, poiché l'eliminazione di norfloxacina avviene in prevalenza per via renale.

Cristalluria

In caso di trattamento prolungato, deve essere monitorato il verificarsi di cristalluria. Non dovrebbe invece verificarsi cristalluria in condizioni normali, con un regime di dosaggio di 400 mg due volte al giorno, come precauzione, la dose giornaliera raccomandata non deve essere superata e dovrebbe essere garantita l'assunzione di liquidi sufficienti per garantire la corretta idratazione e un'adeguata diuresi.

Miastenia grave

La norfloxacina può esacerbare i segni di miastenia grave la quale può risultare una minaccia per la vita per l'indebolimento dei muscoli respiratori. Devono essere adottate adeguate contromisure in caso di qualsiasi segno di difficoltà respiratoria.

Nei pazienti trattati con norfloxacina è stato riportato smascheramento o aggravamento della miastenia grave. Poiché questo può comprendere un'insufficienza respiratoria con potenziale pericolo di morte, si devono avvertire i pazienti con miastenia grave di rivolgersi immediatamente al medico se si manifesta un aggravamento dei sintomi (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi della vista.

Se la vista diventa compromessa o se si verifica qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un medico oculista.

Deficit di G6PD (glucosio-6-fosfato deidrogenasi)

Raramente sono state riportate reazioni emolitiche nei pazienti con deficit latente o manifesta di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, che assumono antibiotici chinolonici, inclusa norfloxacina (vedere paragrafo 4.8).

Colite pseudomembranosa

La colite pseudomembranosa è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa Norfloxacina Sandoz, e può variare in gravità da lieve a pericolosa per la vita. Pertanto è importante considerare questa diagnosi in pazienti che presentano diarrea a seguito della somministrazione di agenti antibatterici. Gli studi indicano che una tossina prodotta dal Clostridium difficile è una causa primaria di "colite associata agli antibiotici".

Se l'associazione di Clostridium difficile alla diarrea (CDAD) è sospettata o confermata, l'uso in corso di antibiotico non diretto a C. difficile deve essere interrotto e iniziata una terapia adeguata immediatamente. I medicinali anti-peristaltici sono controindicati in questa situazione.

Reazioni di ipersensibilità

Nei pazienti in terapia con chinoloni sono state riportate reazioni di ipersensibilità (anafilattiche o anafilattoidi) gravi e talvolta fatali, a volte già dopo la prima dose. In tali casi si deve sospendere immediatamente la terapia con Norfloxacin Sandoz e si devono adottare misure di emergenza adeguate (per esempio antistaminici, glucocorticosteroidi, simpaticomimetici e ventilazione, se necessario).

Patologie cardiache

Si deve prestare cautela quando si usano i fluorochinoloni, compresa Norfloxacin Sandoz, nei pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, quali per esempio:

- sindrome congenita del QT lungo
- uso concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio ipokaliemia, ipomagnesemia)
- disturbi cardiaci (per esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia)
- i pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa Norfloxacin Sandoz, in queste popolazioni

(Vedere i paragrafi 4.2, alla voce "Dosaggio nei pazienti anziani", 4.5, 4.8 e 4.9).

Aneurisma e dissezione dell'aorta, e rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o malattia congenita delle valvole cardiache o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono:

- sia per aneurisma e dissezione dell'aorta che per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad esempio disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Turner, sindrome di Behcet, ipertensione, artrite reumatoide) o, in aggiunta:

- per aneurisma e dissezione dell'aorta (ad es., disturbi vascolari quali arterite di Takayasu o arterite a cellule giganti, o aterosclerosi nota o sindrome di Sjögren) o, in aggiunta:
- per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es. endocardite infettiva).

Il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, e di una loro rottura, può essere accresciuto in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi sistemici.

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

I pazienti devono inoltre rivolgersi immediatamente al medico in presenza di dispnea acuta, palpitazioni cardiache di nuova insorgenza o sviluppo di edema addominale o delle estremità inferiori.

Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia sensoriale o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia, o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in trattamento con norfloxacina devono essere avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento, o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Disglicemia

Come con gli altri chinoloni, sono stati riportati dei disturbi della glicemia, compresa sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia (vedere paragrafo 4.8), più spesso nei pazienti diabetici in trattamento con un farmaco antidiabetico orale (es. glibenclamide), o con insulina. Sono stati riportati dei casi di coma ipoglicemico. In tutti i pazienti diabetici viene, perciò, raccomandato un attento monitoraggio della glicemia.

Norfloxacina Sandoz contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Chinoloni, compresa norfloxacina, hanno dimostrato in vitro di inibire il CYP1A2. L'uso concomitante con medicinali metabolizzati da CYP1A2 (ad esempio caffeina, clozapina, ropinirolo, teofillina, tizanidina) può risultare in un aumento dei livelli di questi medicinali, con il potenziale rischio di aumento della tossicità. I pazienti che assumono tutte le droghe concomitanti metabolizzate dal CYP1A2 devono essere attentamente monitorati.

Teofillina

Durante l'uso concomitante di teofillina e chinoloni sono state riscontrate elevate concentrazioni plasmatiche di teofillina. Durante l'uso concomitante di norfloxacina e teofillina sono anche state sporadicamente riportate reazioni avverse causate da teofillina.

La concentrazione plasmatica di teofillina deve essere pertanto monitorata e, se necessario, il dosaggio di teofillina deve essere aggiustato.

Ciclosporina

Durante l'uso concomitante di norfloxacina sono state riscontrate elevate concentrazioni sieriche di ciclosporina. I livelli sierici di ciclosporina devono essere monitorati e devono essere fatti aggiustamenti del dosaggio di ciclosporina quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente.

Warfarin

Chinoloni, compresa norfloxacina, possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti orali, incluso warfarin, i suoi derivati o agenti simili. Quando la somministrazione concomitante di questi prodotti non può essere evitata, devono essere effettuate misurazioni del tempo di protrombina o altri test di coagulazione.

Glibenclamide

La somministrazione concomitante di chinoloni compresa norfloxacina con glibenclamide (una sulfonilurea) ha, in rare occasioni, provocato una grave ipoglicemia. Pertanto, il monitoraggio del glucosio nel sangue è consigliato quando questi agenti sono co-somministrati.

Probenecid

La co-somministrazione di probenecid non modifica le concentrazioni sieriche di norfloxacina, ma diminuisce l'escrezione urinaria del medicinale.

Nitrofurantoina

Come con altri antibatterici acidi organici, antagonismo è stato dimostrato in vitro tra norfloxacina e nitrofurantoina. L'uso concomitante di norfloxacina e nitrofurantoina deve quindi essere evitato.

Multivitaminici, prodotti contenenti ferro o zinco, antiacidi o sucralfato

Multivitaminici, prodotti contenenti ferro o zinco, antiacidi o sucralfato non devono essere somministrati in concomitanza o entro 2 ore dalla somministrazione di norfloxacina, perché possono interferire con l'assorbimento, con conseguente diminuzione dei livelli di norfloxacina contenuta nel siero e nelle urine.

Didanosina

I prodotti contenenti didanosina non devono essere somministrati in concomitanza, o entro 2 ore, la somministrazione di norfloxacina, in quanto i prodotti possono interferire con l'assorbimento, con conseguente diminuzione dei livelli di norfloxacina contenuta nel siero e nelle urine.

Caffeina

Alcuni chinolonici, inclusa norfloxacin, hanno anche dimostrato di inibire il metabolismo della caffeina. Questo può provocare una riduzione della clearance della caffeina e a un prolungamento della sua emivita che possono portare a un accumulo di caffeina nel plasma quando i prodotti contenenti caffeina vengono consumati durante l'assunzione di norfloxacin.

Medicinali anti-infiammatori non-steroidi (FANS)

La somministrazione concomitante di un medicinale antinfiammatorio non-steroidico (FANS) con chinoloni, compresa norfloxacin, può aumentare il rischio di stimolazione del SNC e crisi convulsive. Pertanto Norfloxacin Sandoz deve essere usata con cautela nei pazienti trattati in concomitanza con FANS.

Fenbufene

Gli studi sugli animali hanno mostrato che la somministrazione concomitante di fluorochinolonici e fenbufene può provocare convulsioni. Pertanto, l'uso concomitante di chinoloni e fenbufene deve essere evitato.

Acido micofenolico

Nei volontari sani che ricevevano un trattamento di combinazione con norfloxacin e metronidazolo è stata osservata una riduzione della biodisponibilità dell'acido micofenolico.

Preparazioni varie (preparazioni contenenti ferro o antiacidi, prodotti contenenti magnesio, alluminio, calcio o zinco)

Preparazioni di calcio, preparati multivitaminici, preparati contenenti ferro o zinco, antiacidi, e sucralfato non devono essere ingeriti in contemporanea con Norfloxacin Sandoz 400 mg compresse rivestite con film, in quanto ciò potrebbe ridurre l'assorbimento norfloxacin portando ad una diminuzione delle concentrazioni nel siero e nelle urine. Norfloxacin Sandoz 400 mg compresse rivestite con film deve essere assunto 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'ingestione di tali prodotti. Questa limitazione non si applica ai recettori H₂ antagonista del tipo antiacidi. Soluzioni nutrizionali orali e prodotti lattiero-caseari (prodotti lattiero-caseari liquidi o semi liquidi, come lo yogurt) riducono l'assorbimento di norfloxacin. Norfloxacin dovrebbe quindi essere assunta almeno 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione di tali prodotti.

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

Come altri chinoloni, Norfloxacin Sandoz 400 mg compresse rivestite con film deve essere usato con cautela nei pazienti che ricevono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (come gli antiaritmici di classe IA e III, gli antidepressivi triciclici, i macrolidi e gli antipsicotici) (vedere il paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Norfloxacin Sandoz non deve essere usato durante la gravidanza. Norfloxacin e sostanze affini hanno mostrato di causare danni alla

cartilagine articolare negli animali in sviluppo. Non si può escludere il verificarsi di tali effetti avversi negli esseri umani.

Norfloxacină passa nel sangue del cordone ombelicale e nel liquido amniotico.

Allattamento

Quando una dose di 200 mg di Norfloxacină Sandoz è stata somministrata a madri che allattano, norfloxacină non è stata rilevata nel latte materno. Tuttavia, norfloxacină deve essere somministrata durante l'allattamento solo quando strettamente indicato poiché la dose studiata era bassa, poiché altri medicinali di questa classe sono secreti nel latte umano e poiché è stato dimostrato danno della cartilagine articolare in un organismo in crescita.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Norfloxacină Sandoz 400 mg compresse rivestite con film può influenzare la capacità di reazione dei pazienti e l'abilità di guidare veicoli o utilizzare macchinari possono essere compromesse, specialmente all'inizio del trattamento, all'aumento del dosaggio, al cambiamento del trattamento con un altro medicinale o in concomitanza con l'assunzione di alcol. I fluorochinoloni, inclusa la norfloxacină, possono compromettere la capacità del paziente di guidare o usare macchinari a causa della perdita transitoria della vista (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di vedere come reagiscono alla norfloxacină prima di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in studi clinici o ottenute da segnalazioni post-marketing: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni

Non comune: candidosi vaginale

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: eosinofilia, leucopenia, neutropenia

Non comune: trombocitopenia, riduzione dell'ematokrito e tempo di protrombina prolungato, anemia emolitica talvolta associata a deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Molto raro: agranulocitosi

Disturbi del sistema immunitario

Raro: angioedema, reazioni di ipersensibilità, vasculite, reazioni anafilattiche, dispnea, orticaria, petecchie, bolle emorragiche, papule con vasculiti

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici*

Non comune: depressione, disturbi del sonno, nervosismo, ansia

Raro: disorientamento, irritabilità, euforia, allucinazioni, disturbi psichici, confusione, reazioni psicotiche

Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea, capogiri, vertigini e sonnolenza

Non comune: parestesia, disturbi del sensorio, disgeusia, senso alterato del gusto, convulsioni, tremore, polineuropatia inclusa la sindrome di Guillain-Barré, mioclono compresi esacerbazione della miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4), stanchezza, sbalzi d'umore, insonnia.

Patologie dell'occhio*

Non comune: disturbi della vista, aumento della lacrimazione

Non nota: perdita transitoria della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Non comune: tinnito

Molto raro: perdita di capelli

Patologie cardiache**

Non comune: palpitazione

Molto raro: è stato riportato prolungamento dell'intervallo QT

Non nota: aritmia ventricolare e torsioni di punta (riportate soprattutto nei pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT), QT prolungato sull'ECG (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9)

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, dolori/crampi addominali

Non comune: diarrea, bruciore di stomaco, vomito, anoressia, pancreatiti, secchezza delle fauci, flatulenza, dispepsia, disfagia, stitichezza

Raro: colite pseudomembranosa

Patologie epatobiliari

Comune: aumento dei livelli di ALAT (SGPT), ASAT (SGOT)

Raro: ittero, epatite, epatite colestatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash

Non comune: prurito, orticaria, gravi reazioni cutanee, dermatite esfoliativa, sindrome di Lyell ed eritema multiforme (sindrome di Stevens-Johnson), fotosensibilità.

Non nota: vasculite leucocitoclastica, rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: artralgia, mialgia, artrite, tendiniti, rottura dei tendini
Molto raro: rabdomiolisi

Patologie renali e urinarie

Comune: aumento della creatinina sierica
Non comune: aumento di urea nel siero, cristalluria
Raro: nefrite interstiziale, insufficienza renale

Esami diagnostici

Comune: elevata fosfatasi alcalina e LDH
Molto raro: aumento della creatinina chinasi (CK)

*Casi molto rari di reazioni al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni) disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura del tendine, artralgia, dolore agli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno, e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto) sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4)

** Casi di aneurisma aortico e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Al momento non è disponibile alcuna esperienza nel sovradosaggio di norfloxacina.

In caso di recente e acuto sovradosaggio, lo stomaco deve essere svuotato inducendo il vomito o con lavanda gastrica, e il paziente deve essere osservato attentamente e deve essere somministrato un trattamento sintomatico e di supporto.

Nei pazienti con recente e acuto sovradosaggio dovrebbe essere consigliato di bere liquidi contenenti calcio in modo che norfloxacina possa formare un complesso con il calcio così che si verifichi un assorbimento minimo da parte del tratto gastro-intestinale.

Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

Cristalluria è stata osservata in alcuni pazienti che erano stati trattati con elevate dosi di norfloxacina. Questi pazienti dovrebbero bere abbastanza liquido per assicurare un adeguato stato di idratazione.

Deve essere effettuato un monitoraggio del ECG, a causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: fluorochinoloni.

Codice ATC: J01MA06

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Meccanismo d'azione:

Norfloxacina possiede una rapida azione battericida e inibisce la sintesi dell'acido deossiribonucleico (DNA) dei batteri. In questo processo svolge un ruolo determinante un enzima chiamato DNA girasi. Norfloxacina possiede un ampio spettro di attività antibatterica nei confronti di batteri aerobi gram-positivi e gram-negativi.

Meccanismi di resistenza:

La resistenza batterica ai fluorochinoloni è solitamente basata su meccanismi come la riduzione dell'accumulo di chinoloni e/o le mutazioni dei geni che codificano la DNA girasi e la topoisomerasi IV, gli obiettivi dell'azione dei chinoloni.

I batteri resistenti a norfloxacina *in vitro* sono anche resistenti ai chinoloni più datati.

Diversi studi hanno dimostrato che i batteri resistenti a norfloxacina sono generalmente resistenti anche a pefloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina ed enoxacina.

Non esiste resistenza crociata a sostanze strutturalmente non correlate, come le penicilline, le cefalosporine, le tetracicline, gli antibiotici macrolidi, gli aminoglicosidi e le sulfonamidi, le 2,4-diaminopirimidine o combinazioni di queste sostanze (per esempio cotrimossazolo).

Con le dosi abituali di norfloxacina sono state trattate con successo infezioni causate da organismi multi-resistenti.

Breakpoint

Breakpoint delle MIC cliniche per norfloxacina raccomandati da EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Comitato Europeo per i Test di Sensibilità Antimicrobica):

Patogeno	Sensibile	Resistente
----------	-----------	------------

<i>Enterobacteriac eae</i>	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l
Breakpoint non specie-correlati*	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l

*generalmente basati sulla farmacocinetica sierica

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate e si raccomanda pertanto di procurarsi le informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando si trattano infezioni gravi. A seconda delle necessità, si deve ricorrere alla consulenza di un esperto quando la prevalenza locale di resistenza è tale da mettere in dubbio l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione.

<p>Specie comunemente sensibili</p> <p>Aerobi gram-negativi</p> <p><i>Aeromonas hydrophilia</i></p> <p><i>Proteus vulgaris</i></p> <p><i>Providencia rettgeri</i></p> <p><i>Salmonella spp.</i></p> <p><i>Shigella spp.</i></p>	
<p>Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe costituire un problema</p> <p>Aerobi gram-positivi</p> <p><i>Enterococcus faecalis</i> §</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile)</p> <p><i>Staphylococcus saprophyticus</i></p> <p>Aerobi gram-negativi</p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i></p> <p><i>Enterobacter cloaca</i></p> <p><i>Escherichia coli</i> &</p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Neisseria gonorrhoea</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i></p>	
<p>Organismi intrinsecamente resistenti</p> <p>Aerobi gram-positivi</p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-resistente)</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p>Aerobi gram-negativi</p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p>Anaerobi</p> <p><i>Clostridium difficile</i></p>	

Altri <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
--	--

§ La sensibilità intrinseca della maggior parte degli isolati rientra nel range intermedio.

§ Nelle pazienti di sesso femminile con cistite non complicata il tasso di resistenza è <10%, altrimenti è ≥10%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale norfloxacina viene assorbita rapidamente. Nei volontari sani almeno il 30-40% di una dose orale del medicinale viene assorbito dalle forme farmaceutiche attualmente disponibili. La presenza di cibo e/o di prodotti caseari può ridurre l'assorbimento.

Distribuzione

Circa 1-1,5 ore dopo la somministrazione orale di una dose di 400 mg sono state raggiunte concentrazioni sieriche di 0,84-1,64 mg/l. Il tempo alla concentrazione di picco (t_{max}) è stato raggiunto dopo 0,75-2,0 ore. Nei volontari sani l'emivita sierica media è di 3-4 ore e non dipende dal dosaggio.

Il volume di distribuzione apparente ($V_{d\beta}$) è di circa 223 ± 97 l.

Legame con proteine

Nel siero umano, a una concentrazione di 2,5 mg/l, norfloxacina si lega alle proteine plasmatiche per il 13,8% circa.

Eliminazione

La percentuale di norfloxacina assorbita dal tratto gastrointestinale viene eliminata mediante metabolizzazione ed escrezione renale e biliare.

L'escrezione renale avviene mediante sia filtrazione glomerulare sia secrezione tubulare, come indicato dall'elevata clearance renale, pari a circa 236 ± 56 ml/min, e dall'inibizione dell'escrezione di probenecid. L'escrezione corporea totale è pari a circa 506 ± 211 ml/min.

In seguito alla somministrazione orale di dosi singole e multiple pari a 400 mg a volontari adulti e con reni sani, circa il 25-40% della dose è stato rinvenuto nell'urina.

Nei pazienti anziani sani (65-75 anni di età, funzionalità renale normale in rapporto all'età) norfloxacina viene escreta più lentamente, poiché in questa fascia di età la funzionalità renale è fisiologicamente ridotta. Tuttavia l'assorbimento del medicinale sembra rimanere invariato. Nei pazienti geriatrici l'emivita di eliminazione in seguito alla somministrazione di una dose giornaliera di 400 mg al giorno di norfloxacina è stata di 2,7-3,5 ore e di 5,3-5,4 ore in seguito alla somministrazione di 400 mg due volte al giorno.

Norfloxacin viene rinvenuta intatta nelle urine, sotto forma di sei metaboliti attivi la cui efficacia antibatterica è inferiore rispetto a quella del composto progenitore. Oltre il 70% del medicinale escreto viene rinvenuto in forma non metabolizzata.

L'azione antibatterica di norfloxacin non viene influenzata dalle alterazioni del pH urinario.

Farmacocinetica nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

In seguito all'assunzione di una singola dose di 400 mg, la concentrazione di norfloxacin nei pazienti con clearance della creatinina superiore a 30 ml/min x 1,73 m² è simile a quella dei volontari sani. Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min x 1,73 m² l'escrezione renale di norfloxacin è marcatamente ridotta. L'emivita media di eliminazione di norfloxacin è stata pari a 4,4, 6,6 e 7,6 ore negli adulti con clearance della creatinina rispettivamente pari a 30-80, 10-29 e inferiore a 10 ml/minuto x 1,73 m². I livelli sierici di picco di norfloxacin non sembrano essere influenzati dalla presenza di insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Come altri chinoloni, norfloxacin provoca artropatia negli animali immaturi. Norfloxacin ha provocato lesioni e, in alcuni casi, erosione della cartilagine delle articolazioni che sostengono il peso corporeo. Non è stata riscontrata alcuna forma di artropatia nelle scimmie a cui erano state somministrate dosi di norfloxacin inferiori a 500 mg/kg/die (C_{max} 15,6 mg/l). Analogamente, tali alterazioni non sono state osservate nemmeno negli animali adulti.

Nei topi e nei ratti è stata osservata embriotossicità, ma nei conigli e nelle scimmie dosi elevate di norfloxacin hanno provocato un aumento della mortalità degli embrioni. Gli studi sulla fertilità e sulla tossicità perinatale e postnatale non hanno dimostrato effetti avversi. Norfloxacin può essere rilevata nel liquido amniotico e nel sangue del cordone ombelicale.

Sulla base dei risultati degli studi sugli animali, non si può escludere completamente un danno alla cartilagine articolare dell'organismo in crescita. Gli studi condotti sugli animali non hanno evidenziato alcuna prova di teratogenicità (vedere il paragrafo 4.6).

Potenziale per l'insorgenza di cataratta

Non sono stati condotti studi specifici sul potenziale per l'insorgenza di cataratta. Poiché durante l'uso terapeutico non sono stati osservati effetti che lascino prevedere tale potenziale, questi studi non sono al momento considerati necessari.

Carcinogenicità

Gli studi di carcinogenicità condotti sui ratti e sui topi non hanno evidenziato alcuna prova indicativa di carcinogenicità dovuta a norfloxacin.

Genotossicità e potenziale tumorigenico

Norfloxacina può essere genotossica, poiché inibisce la topoisomerasi nelle cellule dei mammiferi. Tale effetto ha un valore limitante che non viene superato nell'uso terapeutico. Gli studi a lungo termine sui ratti e sui topi non hanno evidenziato alcuna tumorigenicità.

Non sono disponibili dati sulla fotomutagenicità o fotocarcinogenicità di norfloxacina. I dati comparativi provenienti da altri fluorochinoloni studiati sia *in vitro* sia sugli animali suggeriscono un basso potenziale fotomutageno/fotocarcinogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone,
Sodio amido glicolato (tipo A),
Cellulosa microcristallina,
Silice colloidale anidra,
Magnesio stearato,
Ipromellosa,
Talco,
Propilenglicole,
Acqua depurata
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister ALU/PVC/PVDC e inserite in astuccio di cartone.

Confezioni:

10, 14, 20 e 50 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL da 400 mg AIC n. 034941017
14 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL da 400 mg AIC n. 034941043
20 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL da 400 mg AIC n. 034941029
50 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL da 400 mg AIC n. 034941031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Agosto 2002
Data dell'ultimo rinnovo: Giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO