

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NORFLOXACINA EG 400 mg Compresse Rivestite con Film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 400 mg di norfloxacina.

Eccipiente con effetti noti:

Contiene giallo tramonto (E110)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con Film

Compressa rivestita con film di colore arancione, rotonda con linea di incisione su un lato.

La linea di incisione semplifica solo la rottura per inghiottirla con facilità e non divide la compressa in uguali dosi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Norfloxacina EG è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni provocate da batteri aerobi sensibili alla norfloxacina (vedere paragrafi 4.2 e 5.1):

- Infezioni delle alte e basse vie urinarie, complicate e non complicate, acute e croniche (ad eccezione della pielonefrite complicata).

Bisogna tenere in considerazione l'ufficiale guida locale, per esempio le raccomandazioni nazionali relative all'uso appropriato ed alla prescrizione di agenti antibatterici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio dipende dalla sensibilità dei patogeni e dalla gravità della malattia.

Deve essere verificata (se possibile) la sensibilità al trattamento dell'organismo scatenante l'infezione, sebbene la terapia possa essere iniziata prima che i risultati siano disponibili.

In caso di sospettato fallimento della terapia, si deve intraprendere un'indagine microbiologica sulla possibile resistenza batterica.

Dosaggio negli adulti

<i>Diagnosi</i>	<i>Dosaggio</i>	<i>Durata della terapia²</i>
Dosaggio abituale per la cistite acuta non complicata ³	400 mg due volte al giorno	3 giorni
Dosaggio abituale per le infezioni delle vie urinarie	400 mg due volte al giorno	7 - 10 giorni ¹
Dosaggio abituale per le infezioni delle vie urinarie croniche e recidive ⁴	400 mg due volte al giorno	Normalmente 2-3 settimane ²

¹ I sintomi associati alle infezioni delle vie urinarie, quali la sensazione di bruciore durante la minzione o la febbre e il dolore, diminuiscono dopo solo uno o due giorni. Tuttavia, la durata del trattamento raccomandata deve essere portata a termine.

² Il trattamento più lungo di 3 settimane dovrebbe essere guidato da una valutazione della risposta del paziente tenendo conto delle linee guida ufficiali terapeutiche e della valutazione del rischio di sviluppo di resistenza.

³ Quest'affezione si considera trattata efficacemente nelle donne.

⁴ Escludendo pielonefrite complicata acuta o cronica (vedere paragrafo 4.4).

Le compresse non devono essere divise.

Dosaggio nei pazienti con insufficienza renale

Norfloxacina EG è indicata per il trattamento di pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa, si devono attentamente soppesare i vantaggi e gli svantaggi dell'uso di Norfloxacina EG per ciascun caso individuale. Per i pazienti con una clearance della creatinina = 30 ml/min x 1,73 m² il dosaggio raccomandato è di una compressa rivestita con film di Norfloxacina EG al giorno.

A questo dosaggio, le concentrazioni nei liquidi e tessuti superano le MICs di gran parte dei patogeni sensibili alla norfloxacina responsabili delle infezioni delle vie urinarie.

Anziani

Studi di farmacocinetica non hanno mostrato evidenze di diversità nella farmacocinetica della norfloxacina nei pazienti anziani, a prescindere da un leggero prolungamento dell'emivita. In assenza di insufficienza renale non è necessaria nessuna correzione del dosaggio per i pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Non è raccomandato l'uso di Norfloxacina EG 400 mg nei bambini e negli adolescenti in crescita (vedere 4.3 Controindicazioni).

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere inghiottite con un fluido sufficiente (ad es. un bicchiere d'acqua) almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto o ingestione di latte.

Le compresse rivestite con film devono essere preferibilmente assunte al mattino e alla sera. In caso di somministrazione di una sola dose giornaliera, questa deve essere assunta alla stessa ora del giorno.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi antibatterico chinolonico correlato, al colorante giallo tramonto (E 110) o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante di norfloxacina e tizanidina (vedere paragrafo 4.5).

Tendinite e/o rottura dei tendini

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

Uso in gravidanza e allattamento, e nei bambini e adolescenti durante la crescita

La norfloxacina non deve essere utilizzata nei bambini e adolescenti durante la crescita o nelle donne in gravidanza e allattamento. Questo perché la sicurezza e l'efficacia non sono ancora state sufficientemente stabilite in questi gruppi di pazienti (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ogni volta che si sospetta un'infezione sistemica norfloxacina compresse non deve essere usata per trattare qualsiasi infezione urinaria a causa della relativamente bassa disponibilità sistemica della norfloxacina per via orale.

Reazioni di ipersensibilità

Nei pazienti in terapia chinolinica sono state riferite reazioni di ipersensibilità (anafilattiche o anafilattoidi) gravi e talvolta fatali, alcune dopo la prima dose (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, si deve immediatamente sospendere la terapia con norfloxacina e si devono prendere appropriate misure d'emergenza (per es. antistaminici, glucocorticosteroidi, simpaticomimetici e ventilazione se necessario).

Insufficienza epatica

Casi di necrosi epatica e insufficienza epatica pericolosa per la vita sono stati riportati con norfloxacina (vedere paragrafo 4.8). In caso di eventuali segni e sintomi di malattia epatica (come anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome dolente), il trattamento deve essere interrotto.

Tendinite e/o rottura dei tendini

La norfloxacina è controindicata in pazienti con storia di tendinite correlata al trattamento con chinolone (vedere paragrafo 4.3).

Tendinite e di rottura dei tendini (specialmente tendine di Achille), talvolta bilaterali, possono verificarsi con norfloxacina, appena dopo le prime 48 ore di trattamento. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

A qualsiasi segno di tendinite (ad esempio gonfiore doloroso, infiammazione), il trattamento con norfloxacina deve essere interrotto. Si deve prestare attenzione a mantenere l'arto interessato a riposo.

Uso in pazienti affetti da epilessia o da altri disturbi dell'SNC

Nel caso di epilettici e di pazienti con disturbi del sistema nervoso centrale (SNC) preesistenti (ad esempio, bassa soglia di convulsione, storia di convulsioni, flusso sanguigno cerebrale ridotto, alterazioni della struttura cerebrale o ictus) la norfloxacina deve essere prescritta soltanto se i benefici risultano nettamente superiori ai rischi, per la possibilità di effetti collaterali sul SNC in questi pazienti.

In rari casi, in pazienti riceventi norfloxacina, sono state riscontrate convulsioni. Nei pazienti con noti o sospetti disordini psichiatrici, allucinazioni e/o confusione, la norfloxacina può portare all'esacerbazione e al peggioramento dei sintomi (vedere paragrafo 4.8).

Sono indicate le abituali misure di emergenza appropriate (come mantenere pervie le vie aeree e somministrare anticonvulsivanti).

Casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici come dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in combinazione) sono stati riportati in pazienti trattati con norfloxacina. Il trattamento con norfloxacina deve essere interrotto nei pazienti con sintomi di neuropatia, tra cui dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o di debolezza, al fine di prevenire lo sviluppo di una condizione irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Colite pseudomembranosa

La comparsa di diarrea grave e persistente durante o dopo la terapia può essere una prova della molto raramente osservata colite pseudo membranosa (vedere paragrafo 4.8). In tali casi si deve interrompere immediatamente la terapia ed iniziarne un'altra appropriata (per es. antibiotici con provata efficacia clinica). I farmaci che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

Patologie cardiache

È necessaria cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa norfloxacina, in pazienti con noti fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT, quali, ad esempio:

- sindrome congenita del QT lungo
- uso concomitante di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibri elettrolitici non corretti (per esempio, ipopotassiemia, ipomagnesiemia)
- anziani
- malattia cardiaca (es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia)

(Vedere paragrafo 4.2 Anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8, paragrafo 4.9).

Carenza di G6PD-(Glucosio-6-Fosfato-Deidrogenasi)

In pazienti con una carenza latente od effettiva di G6PD, possono insorgere reazioni emolitiche se in trattamento con farmaci appartenenti alla classe dei chinoloni (vedere paragrafo 4.8).

Miastenia grave

La norfloxacina può esacerbare i sintomi della miastenia grave la quale può risultare una minaccia per la vita per l'indebolimento dei muscoli della respirazione. Adeguate contro misure devono essere prese a qualsiasi segnale di difficoltà respiratoria.

Nei pazienti trattati con norfloxacina è stato riferito smascheramento o aggravamento della miastenia grave (vedere paragrafo 4.8). 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.

FANS

La somministrazione concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) con chinoloni, compresa norfloxacina, può aumentare il rischio di stimolazione del SNC e crisi convulsive. Pertanto, norfloxacina deve essere usata con cautela nei soggetti che ricevono i FANS in concomitanza.

Disturbi della vista

Se la visione diventa compromessa o si manifestano effetti sugli occhi, dovrebbe essere consultato immediatamente un oculista (vedere paragrafo 4.8).

Fotosensibilità

Può verificarsi fotosensibilità in pazienti che assumono norfloxacina o altri farmaci derivati del chinolone (vedere paragrafo 4.8). Durante il trattamento è necessario evitare lunghi periodi di esposizione al sole ed esposizioni alla luce solare intensa. Allo stesso modo deve essere vietato l'uso di solarium durante la terapia. Nel caso di comparsa di sintomi di fotosensibilità il trattamento deve essere sospeso.

Funzione renale compromessa

Nei pazienti con funzione renale gravemente compromessa, devono essere valutati attentamente i benefici e i rischi derivanti dall'uso di norfloxacina, per ogni caso individuale (vedere paragrafo 4.2). Dal momento che l'eliminazione della norfloxacina avviene principalmente per via renale, la concentrazione urinaria di norfloxacina può essere ridotta se la funzionalità renale è gravemente compromessa.

Cristalluria

In caso di trattamento prolungato si deve tenere sotto controllo la possibile comparsa di cristalluria. Anche se non si prevede che si manifesti cristalluria in condizioni normali con una posologia di 400 mg 2 volte al giorno, come precauzione, non si deve superare la dose giornaliera raccomandata e si deve garantire un sufficiente apporto di liquidi per assicurare un'adeguata idratazione ed un'adeguata emissione urinaria.

Pielonefrite cronica complicata

Medicinali per via orale contenenti norfloxacina non sono raccomandati per il trattamento della pielonefrite complicata acuta o cronica.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La norfloxacina inibisce CYP 1A2 il quale può portare a interazioni con altri farmaci metabolizzati da questo enzima.

Tizanidina

Tizanidina non deve essere somministrata insieme con norfloxacina (vedere paragrafo 4.3). Negli studi clinici con altri macrolidi c'è stato un aumento della concentrazione sierica di tizanidina quando somministrata concomitantemente. Una maggiore concentrazione nel siero di tizanidina è associata ad un effetto ipotensivo e sedativo potenziato.

Farmaci che prolungano l'intervallo QT

Norfloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con farmaci che prolungano l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4).

Nitrofurantoina

È stato osservato in vitro un antagonismo tra norfloxacina e nitrofurantoina. Di conseguenza, l'uso concomitante di norfloxacina e nitrofurantoina deve essere evitato.

Probenecid

Il probenecid riduce l'escrezione della norfloxacina nelle urine ma non influenza le sue concentrazioni sieriche.

Teofillina

Sono state riscontrate elevate concentrazioni plasmatiche di teofillina durante l'uso concomitante di teofillina e chinoloni. Sono state anche riportate, sporadicamente, reazioni indesiderate causate dalla teofillina durante l'assunzione contemporanea di norfloxacina e teofillina. Di conseguenza, la concentrazione nel plasma di teofillina deve essere controllata e, se necessario, il dosaggio di teofillina deve essere aggiustato.

Caffeina

Alcuni chinoloni, inclusa la norfloxacina, hanno anche mostrato di inibire il metabolismo della caffeina. Questo può portare a una riduzione della clearance della caffeina e a un prolungamento della sua emivita.

Durante il trattamento con norfloxacina, l'assunzione di caffeina contenuta in medicinali (ad esempio alcuni analgesici) deve essere evitata, se possibile.

Ciclosporina

Sono state segnalate elevate concentrazioni nel siero di ciclosporina con l'uso concomitante di norfloxacina. Di conseguenza, le concentrazioni sieriche di ciclosporina devono essere controllate e, deve essere fatto un appropriato aggiustamento del dosaggio di ciclosporina.

Warfarin

I chinolonici, inclusa la norfloxacina, possono aumentare gli effetti dell'anticoagulante orale warfarin o dei suoi derivati. Se questi farmaci vengono somministrati in concomitanza, devono essere controllati attentamente il tempo di protrombina o altri opportuni esami della coagulazione.

Fenbufene

In accordo con gli studi sugli animali, la concomitante somministrazione di fluorochinolonici e fenbufene può portare a convulsioni. Di conseguenza, la somministrazione concomitante di chinolonici e fenbufene deve essere evitata.

Contraccettivi orali

È stato riferito che alcuni antibiotici diminuiscono l'effetto degli anticoncezionali orali.

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

Preparazioni multivitaminiche, preparazioni contenenti ferro o zinco, antiacidi, e sucralfato, non devono essere somministrati contemporaneamente alla norfloxacina, perché questo può ridurre l'assorbimento di norfloxacina portando alla riduzione delle concentrazioni nel siero e nelle urine. La norfloxacina deve essere assunta 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di tali prodotti. Tale restrizione non si applica agli antiacidi del tipo antagonisti dei recettori H₂.

Le soluzioni nutritive orali ed i prodotti caseari (formaggi dolci o prodotti liquidi come lo yogurt) riducono l'assorbimento di norfloxacina. La norfloxacina pertanto deve essere assunta almeno 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione di tali prodotti.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La norfloxacina non deve essere prescritta in donne in gravidanza dal momento che è disponibile un'esperienza insufficiente sulla sicurezza d'uso in questa popolazione. Sulla base dei risultati degli studi eseguiti sugli animali, non può essere escluso un danno alla cartilagine delle articolazioni negli organismi in fase di crescita. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti teratogeni. La Norfloxacina passa nel feto e nel liquido amniotico.

Allattamento

Dal momento che altri chinolonici sono escreti nel latte materno e non sono disponibili dati nel caso della norfloxacina per le donne che allattano, in tal caso la norfloxacina non è raccomandata o l'allattamento deve essere interrotto.

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

Anche se usata correttamente, norfloxacina può alterare la reattività dei pazienti, diminuendo la capacità di guidare o usare macchinari, specialmente all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento del dosaggio, durante il passaggio ad un altro farmaco o se vengono ingerite contemporaneamente sostanze alcoliche.

4.8. Effetti indesiderati

In questo paragrafo le frequenze degli effetti indesiderati sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni e infezioni		Candidosi vaginale			
Patologie del	leucopenia,	Trombocitopenia			

sistema emolinfopoietico	neutropenia , eosinofilia	, riduzione dell'ematocrito, cristalluria e tempo di protrombina prolungato, anemia emolitica talvolta associata a carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (vedere paragrafo 4.4)			
Disturbi del sistema immunitario		reazioni di ipersensibilità quali anafilassi (vedere paragrafo 4.4), angioedema, orticaria, nefrite interstiziale, petecchie, bolle emorragiche, papule con vasculite			
Patologie del sistema nervoso	cefalea, vertigini, stordimento e sensazione di testa vuota	cambiamenti d'umore, insonnia, disturbi del sonno, depressione, ansia, nervosismo, irritabilità, euforia, disorientamento, allucinazioni, confusione, disturbi psichici e reazioni psicotiche, stanchezza, parestesia, polineuropatie (vedere paragrafo 4.4) comprendenti la sindrome Guillain-Barré, convulsioni e possibile aggravamento della miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).			ipoestesia
Patologie dell'occhio		disturbi della vista, aumento della lacrimazione			
Patologie dell'orecchio e del labirinto		tinnito			
Patologie cardiache		palpitazioni			Aritmia ventricolare e torsioni di punta

					(segnalati prevalentemente in pazienti con fattori di rischio di prolungamento del QT), prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.4 e 4.9)
Patologie gastrointestinali	dolore e spasmi addominali, nausea	pirosi gastrica e diarrea, vomito, anoressia, pancreatite, epatite	colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie epatobiliari	elevati valori di AST, ALT, fosfatasi alcalina	aumento dei livelli di bilirubina sierica		epatite colestatica, necrosi epatica	insufficienza epatica, inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash	reazioni cutanee gravi, dermatite esfoliativa, sindrome di Lyell ed eritema multiforme (sindrome di Stevens-Johnson), fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4), prurito			
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		artrite, mialgia, artralgia, tendinite, tendovaginite	in alcuni casi è stata osservata infiammazione del tendine di Achille durante un trattamento con fluorochinoloni, comprendenti la norfloxacina. Questo può portare a rottura del tendine di Achille (vedere paragrafo 4.4)	Rabdomiolisi, smascheramento o aggravamento della miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).	
Patologie renali e urinarie		aumento dei livelli di urea sierica e creatinina sierica			

Si possono verificare reazioni allergiche dovute alla sostanza colorante giallo tramonto (E110).

4.9. Sovradosaggio

Attualmente non sono mai stati riportati casi di sovradosaggio di norfloxacina.

In caso di sovradosaggio, deve essere attuato un trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio ECG, a causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

In caso di sovradosaggio acuto recente, si consiglia di bere una soluzione contenente calcio in modo che la norfloxacina si leghi a questo elemento creando un complesso chimico che viene assorbito in piccole quantità dal tratto gastrointestinale. Il paziente deve essere monitorato attentamente e ricevere, qualora necessario, un trattamento sintomatico e di sostegno. Deve essere mantenuta una sufficiente immissione di fluidi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica:

Norfloxacina è un antibiotico battericida appartenente al gruppo dei fluorochinoloni

Codice ATC:

J01MA06

Meccanismo d'azione

Norfloxacina inibisce l'acido desossiribonucleico (DNA) per l'inibizione della sintesi batterica topoisomerasi II (girasi) e la topoisomerasi IV.

Relazione tra farmacocinetica e farmacodinamica

L'efficacia principalmente dipende dalla C_{max} (concentrazione sierica massima): indice MIC (minima concentrazione inibente) del patogeno e dell'AUC (area sotto la curva): indice MIK del patogeno, rispettivamente.

Meccanismo (i) di resistenza

La resistenza alla norfloxacina può derivare dai seguenti meccanismi:

- Strutture bersaglio modificate: il principale meccanismo di resistenza contro norfloxacina e altri fluorochinoloni consiste nella modifica della topoisomerasi II e IV come un risultato della mutazione.
- Altri meccanismi di resistenza portano a ridotta concentrazione dei fluorochinoloni al sito d'azione. Perciò sono responsabili di una penetrazione ridotta nella cellula batterica a causa della ridotta formazione di porine o di un aumentato efflusso fuori dalla cella attraverso le pompe di efflusso.
- La resistenza trasferibile attraverso plasmide è stata dimostrata in *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.*. Vi è una parziale o completa resistenza crociata tra norfloxacina e altri fluorochinoloni.

Punti di rottura

I test della norfloxacina vengono eseguiti utilizzando la consueta serie di diluizione. Le seguenti concentrazioni minime di inibizione sono state determinate per i prodotti microrganismi sensibili e resistenti:

Punti di rottura EUCAST (Comitato Europeo per i Test di Suscettibilità Antimicrobica):

Specie	sensibili	resistenti
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Nessuna specie correlata ai punti di rottura *	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* basato principalmente sulla farmacocinetica del siero

La prevalenza di resistenza acquisita

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie. I dati selezionati sulle informazioni di resistenza locale sono quindi opportuni, in particolare al fine di garantire un adeguato trattamento di infezioni gravi. Se la situazione resistenza locale mette in dubbio l'efficacia della norfloxacina, deve essere cercata una consulenza terapeutica. In particolare nei casi di infezioni gravi o terapie senza successo, deve essere intrapresa una diagnosi microbiologica con la conferma del microrganismo e la sua sensibilità alla norfloxacina.

Prevalenza di resistenza acquisita sulla base dei dati degli ultimi 5 anni da progetti nazionali di monitoraggio resistenza e studi (ultima revisione: Dicembre 2007)

Specie comunemente sensibili
Microorganismi aerobi Gram-positivi
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
Microorganismi aerobi Gram-negativi
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Specie per cui la resistenza acquisita può costituire un problema
Microorganismi aerobi Gram-positivi
<i>Enterococcus faecalis</i> §
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)
Microorganismi aerobi Gram-negativi
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i> &
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Organismi intrinsecamente resistenti
Microorganismi aerobi Gram-positivi
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Microorganismi aerobi Gram-negativi
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Altri microorganismi
<i>Chlamidia trachomatis</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Al momento della pubblicazione della tabella, non erano disponibili dati attuali. La sensibilità viene assunta nella letteratura primaria, opere di standard e raccomandazioni di terapia.

§ La maggior parte dei ceppi mostra una naturale suscettibilità intermedia

& Il tasso di resistenza in isolati ceppi di pazienti con cistite complicata è < 10%, in altri > 10%

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, la norfloxacina viene assorbita rapidamente. Nei volontari in buone condizioni di salute, perlomeno il 30 - 40% di una dose orale del farmaco viene assorbito dalle forme farmaceutiche disponibili in questo momento.

Distribuzione

Concentrazioni sieriche di 0,84 – 1,64 mg/l sono state ottenute dopo circa 1 - 1,5 ora dalla somministrazione orale di una dose di 400 mg. La concentrazione massima è stata raggiunta dopo 0,75 - 2,0 ore (T_{max}). Nei volontari in buone condizioni di salute, l'emivita media nel siero va dalle 3 alle 4 ore e non dipende dal dosaggio.

Il volume di distribuzione apparente ($Vd\beta$) è di circa 223 ± 97 l.

Legame con proteine

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

Eliminazione

La norfloxacina assorbita dal tratto gastrointestinale viene eliminata per metabolizzazione e per escrezione renale e biliare.

L'escrezione per via renale avviene sia mediante la filtrazione glomerulare sia attraverso la secrezione tubulare, come è indicato dai dati riguardanti l'elevata clearance renale, pari a circa 236 ± 56 ml/min, e dall'inibizione dell'escrezione del probencid. L'escrezione corporea totale è pari a circa 506 ± 211 ml/min.

Nel caso di volontari in età adulta e con reni in buone condizioni, circa il 25 - 40% del dosaggio è stato rilevato nell'urina a seguito della somministrazione di dosi singole e multiple di 400 mg per via orale.

Nei soggetti anziani e in buone condizioni di salute (65 - 75 anni di età, funzione renale normale in rapporto all'età) la norfloxacina viene escreta più lentamente dal momento che la funzione renale in questa fascia di età risulta ridotta fisiologicamente. Al contrario, l'assorbimento del farmaco sembra invariato. Nei pazienti geriatrici, l'emivita di eliminazione a seguito della somministrazione di una dose giornaliera di 400 mg di norfloxacina è avvenuta dopo 2,7 - 3,5 ore e dopo 5,3 - 5,4 ore nel caso di somministrazione di 400 mg per due volte al giorno.

La norfloxacina viene recuperata intatta nell'urina, sotto forma di sei metaboliti attivi la cui efficacia antibatterica risulta inferiore rispetto a quella del composto progenitore. Oltre il 70% del farmaco escreto viene recuperato sotto forma non metabolizzata.

L'azione antibatterica della norfloxacina non è influenzata dalle alterazioni del pH dell'urina.

Farmacocinetica nei pazienti con funzione renale compromessa

A seguito dell'assunzione di una dose singola di 400 mg, il livello di norfloxacina disponibile per i pazienti con clearance della creatinina superiore a $30 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ si è rivelato simile a quello dei volontari in buone condizioni fisiche. L'escrezione renale della norfloxacina è segnatamente ridotta nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a $30 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$. L'emivita media di eliminazione della norfloxacina si è dimostrata di 4,4, 6,6 e 7,6 ore in adulti con clearance della creatinina di 30 - 80, 10 - 29 e al di sotto di $10 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ rispettivamente. I massimi livelli sierici di norfloxacina sembrano rimanere invariati in presenza di insufficienza renale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La norfloxacina, come altri chinolonici, provoca l'artropatia negli animali in fase di sviluppo. La norfloxacina ha provocato lesioni e in alcuni casi, l'erosione della cartilagine nelle articolazioni che sostengono il peso corporeo. Non è stata riscontrata alcuna forma di artropatia nel caso delle scimmie a cui erano state somministrate dosi di norfloxacina al di sotto dei 500 mg/kg/die (C_{max} $15,6 \text{ mg/l}$). Allo stesso modo, non sono state osservate alterazioni simili nemmeno negli animali adulti.

In topi e ratti è stata osservata embriotossicità, ma nei conigli e scimmie, alte dosi di norfloxacina portarono ad un aumento della mortalità degli embrioni. Gli studi sulla fertilità e sulla tossicità perinatale e postnatale non hanno dimostrato effetti negativi. La norfloxacina può essere rilevata nel liquido amniotico e nel sangue dei vasi del cordone ombelicale.

In base ai risultati degli studi su animali, non si può escludere completamente un danno alla cartilagine articolare nell'organismo in crescita. Gli studi effettuati su animali non hanno rivelato evidenze di teratogenicità.

Potenziale azione favorente l'insorgenza di cataratta:

Studi eseguiti con dosi tossiche ripetute su animali pigmentati (cani) dovevano condurre a qualche estimazione del potenziale favorente l'insorgenza di cataratta. Non sono mai stati condotti studi sperimentali specifici.

Cancerogenicità

Gli studi sulla cancerogenicità condotti su ratti e topi non hanno prodotto prove di cancerogenicità dovuta alla norfloxacina.

Genotossicità e potenziale oncogeno

La norfloxacina può risultare genotossica dal momento che inibisce la topoisomerasi nelle cellule dei mammiferi. Tale effetto ha un valore limitante che non è stato superato nell'uso terapeutico. Studi prolungati su ratti e topi non hanno prodotto prove di azione cancerogena.

Non sono disponibili dati sulla fotomutagenicità o fotocancerogenicità della norfloxacina. Studi comparativi con altri fluorochinolonici sia *in vitro* sia sugli animali ipotizzano che la norfloxacina abbia un potenziale fotomutageno e fotocancerogeno basso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Povidone, sodio amido glicolato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato, acqua depurata.

Rivestimento:

ipromellosa, talco, propilenglicole, agenti coloranti giallo tramonto (E110), titanio diossido (E171).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nel contenitore originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio PVC/PVDC

Confezioni da 10, 14, 20 e 50 compresse rivestite con film. 500 compresse rivestite con film (confezione ospedaliera).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna speciale istruzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via D. Scarlatti, 31 - 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Norfloxacina EG 400 mg Compresse Rivestite con Film, 10 cpr	AIC n. 034401012
Norfloxacina EG 400 mg Compresse Rivestite con Film, 14 cpr	AIC n. 034401024
Norfloxacina EG 400 mg Compresse Rivestite con Film, 20 cpr	AIC n. 034401036
Norfloxacina EG 400 mg Compresse Rivestite con Film, 50 cpr	AIC n. 034401048

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione in Italia: 15/02/2001

Rinnovo: 23/04/10

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO