

semanas, 8-9 veces, la dosis usual humana.

Norfloxacina no tiene efectos mutagénicos en test letal en ratones y no causa aberraciones cromosómicas en hámster o ratas a dosis 30-60 veces la dosis usual humana. Norfloxacina no presentó efectos adversos en la fertilidad del macho y de la hembra ratón, con 30 veces la dosis usual humana.

Embarazo:

Norfloxacina ha demostrado producir pérdida de embriones en monos cuando han recibido 10 veces la máxima dosis diaria. A estas dosis el nivel del pico plasmático fue aproximadamente 2 veces del obtenido en humanos. No hay evidencias de efectos teratogénicos en las especies de animales testeadas (rata, conejo, ratón, mono) administrando 6-50 veces la máxima dosis humana. No hay, sin embargo, adecuados estudios en mujeres embarazadas, por lo tanto no se ha establecido la seguridad del uso de la norfloxacina en mujeres embarazadas y consecuentemente deben evaluarse los beneficios del tratamiento con norfloxacina frente a los riesgos posibles. Norfloxacina fue detectada en la sangre del cordón y en el líquido amniótico.

Lactancia:

Cuando se administró una dosis de 200 mg a madres en el periodo de lactancia, no se detectó norfloxacina en la leche humana, sin embargo dado que la dosis estudiada fue baja, y debido a que muchas drogas son excretadas por la leche humana, deben tenerse precauciones cuando se administra norfloxacina a una madre que amamanta.

Uso en pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños, por lo tanto la norfloxacina no debe utilizarse en niños prepúberes.

Norfloxacina causa artropatías en varias especies de animales jóvenes.

Efectos adversos

Dosis únicas

En estudios clínicos con 82 individuos sanos y 228 pacientes de gonorrea, tratados con dosis únicas de norfloxacina, 6,5% han presentado reacciones adversas. La mayoría de las reacciones adversas más comunes, experimentadas, en una incidencia mayor al 1% fueron: vértigo (2,6%), náuseas (2,6%) dolor de cabeza (2,0%), calambre abdominal (1,6%). Reacciones adicionales (0,3% - 1,0%) fueron: anorexia, diarrea, hiperhidrosis, dolor rectal, constipación, dispepsia, flatulencia, vómitos y hormigueo en los dedos. Cambios en las pruebas de laboratorio fueron reportados en el 4,5% de los pacientes/individuos, los cuales fueron: Incremento en AST(SGOT)(1,6%), disminución en WBC (1,3%), disminución en el recuento de plaquetas (1,0%), incremento en proteínas de la orina (1.0 %), disminución en los valores de hematocrito y hemoglobina (0,6%) e incremento en los eosinófilos (0,6%).

Dosis múltiples

En estudios clínicos con 52 individuos sanos y 1980 pacientes con infección en el tracto urinario o prostatitis, tratados con múltiple dosis de norfloxacina, 3,6% han presentado efectos adversos. La mayor parte de los efectos adversos más comunes (>1,0%) fueron: náuseas 4,2%, dolor de cabeza 2,8%, vértigo 1,7% y astenia 1,3%. Reacciones adicionales (0,3% - 1,0%) fueron: dolor abdominal, dolor de espalda, constipación, diarrea, sequedad bucal, dispepsia, fiebre, flatulencia, hiperhidrosis, prurito, rash, somnolencia, vómitos, acedia, incontinencia. Reacciones menos frecuentes (0,1% - 0,2%) incluye: alergia, anorexia, ansiedad, visión borrosa, bursitis, depresión, disminorrea, edema, entema, insomnio, infarto de miocardio, palpitaciones, úlcera bucal, cólico renal, prurito, disturbios en el sueño, urticaria, inflamación abdominal, sabor amargo, dolor en el pecho y escalofrío. Valores anormales de exámenes de laboratorio en estos pacientes/individuos fueron: Eosinofilia (1,5%), elevación de ALT (SGTP) (1,4%), disminución de WBC y/o conteo de neutrófilos (1,4%), elevación de AST(SGOT) (1,4%), incremento de la fosfatasa alcalina (1,1%), incremento de BUN, incremento de LDH, incremento en la creatinina sérica, disminución del hematocrito y la glucosuria.

Se han observado los siguientes efectos colaterales adicionales desde que la droga es comercializada:

Reacciones de Hipersensibilidad: Se han informado reacciones de hipersensibilidad que incluyen: anafilaxia, nefritis intersticial, angiedema, vasculitis, urticaria, artritis, mialgia y artralgia. *Efectos cutáneos:* Fotosensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson), necrosis tóxica epidérmica, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, prurito. *Efectos Gastrointestinales:* Colitis pseudomembranosa, pancreatitis (raramente), hepatitis, incluyendo valores elevados de la función hepática, ictericia colestática. *Efectos renales:* Nefritis intersticial, deterioro renal. *Efectos en el músculo esquelético:* Tendinitis, ruptura de tendón, posible exacerbación de miastenia gravis.

Sistema Nervioso Central: Polineuropatía, incluyendo síndrome de Guillan Barré, parestesia, disturbios psíquicos, incluyendo reacciones psicóticas y confusión. *Hematológicos:* Anemia hemolítica a veces asociada a la diferencia de glucosa 6-fosfato, deshidrogenasa, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia. *Sentidos especiales:* Pérdida de la audición (raro), tinitus, diplopía. Otros efectos adversos han sido reportados con quinolonas, incluyendo agranulocitosis, albuminuria, candiduria, cristalluria, cilindruria, disfagia, elevación de la glucosa sanguínea, de triglicéridos y colesterol sérico, elevación del potasio sérico, hematuria, necrosis hepática, hipoglucemia sintomática, nistagmus, hipotensión postural, prolongación del tiempo de protombina, candidiasis vaginal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo * Trastornos del sistema nervioso * Trastornos generales y condiciones del sitio de administración * Desórdenes psiquiátricos* Trastornos oculares * Trastornos del oído y del laberinto *

* Casos muy raros de reacciones serias (hasta meses o años) prolongadas, incapacitantes y potencialmente irreversibles que afectan varias, a veces múltiples, clases de órganos del sistema y sentidos (incluidas reacciones como tendinitis, rotura del tendón, artralgia, dolor en extremidades, trastornos de la marcha, neuropatías, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, visión, gusto y olor) se han reportado en asociación con el uso de quinolonas en algunos casos, independientemente de los factores de riesgo preexistentes.

Interacciones medicamentosas

La coadministración de probenecid no afecta las concentraciones séricas de norfloxacina pero la excreción urinaria de la droga disminuye. Al igual que otros ácidos orgánicos antibacterianos, se ha demostrado antagonismo in-vitro entre norfloxacina y nitrofurantoina. Se han informado niveles plasmáticos elevados de teofilinas cuando se la ha usado concomitantemente con quinolonas. Se ha informado efectos colaterales relacionados a la teofilina, en pacientes bajo terapia concomitante de norfloxacina y teofilina. Por lo tanto se debe considerar el control de nivel plasmático de teofilina y ajustar la dosis de la misma si es necesario. Se han informado también niveles plasmáticos elevados de ciclosporina en uso concomitante con norfloxacina, por lo que niveles plasmáticos de ciclosporina deben ser controlados y la dosis de la misma debe ser ajustada cuando esas drogas se usan en forma concomitante. Las quinolonas, incluyendo la norfloxacina pueden aumentar los efectos del anticoagulante oral warfarina o sus derivados. Cuando estos productos son administrados concomitantemente se deberían controlar el tiempo de protombina, u otro test de coagulación apropiado. Los multivitamínicos, los productos que contienen hierro o zinc, los antiácidos o el sucralfato no deben ser administrados concomitantemente con, o dentro de las 2 hs. de la administración de la norfloxacina, ya que pueden interferir con la absorción, resultando en menores niveles séricos y urinarios de norfloxacina. Algunas quinolonas incluida la norfloxacina han demostrado interferir con el metabolismo de la cafeína, esto puede llevar a la reducción del clearance de la cafeína y a una prolongación de la vida media plasmática. Estudios en animales han demostrado que las quinolonas en combinación con fenbufeno pueden producir convulsiones, por lo tanto debe evitarse la administración concomitante de fenbufeno con quinolonas.

Probenecid

Probenecid disminuye la excreción de norfloxacina en la orina, pero no influye en su concentración sérica.

Nitrofurantoina

Se ha observado antagonismo "in vitro" entre norfloxacina y nitrofurantoina al igual que con otros antibacterianos de ácidos orgánicos.

Las quinolonas, incluyendo norfloxacina, han demostrado "in vitro" que inhiben la enzima CYP1A2. El uso concomitante con fármacos metabolizados por esta enzima CYP1A2 (por ejemplo, clozapina cafeína, ropirinol, teofilina, tizadina) pueden provocar un aumento de los niveles de estos medicamentos en sangre, con riesgo potencial del aumento de la toxicidad. Los pacientes que toman medicamentos de forma concomitante que se metabolizan por CYP1A2 se deben controlar cuidadosamente.

Específicamente en relación con esta interacción:

Se debe controlar la concentración plasmática de teofilina y ajustar la dosis, si fuese necesario.

Si se inicia o se retira el tratamiento con norfloxacina, la dosis de clozapina o ropirinol puede necesitar un ajuste de dosis en pacientes que toman estos medicamentos.

No se recomienda la administración concomitante de tizanidina y norfloxacina.

Ciclosporina

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

Warfarina

Las quinolonas, incluyendo norfloxacina pueden intensificar los efectos del anticoagulante oral warfarina y sus derivados, desplazando cantidades significativas de los sitios de unión de la albúmina sérica. Si estos fármacos se administran concomitantemente, debe controlarse continuamente el tiempo de protrombina u otros parámetros de coagulación adecuados.

Glibenclamida

La administración concomitante de quinolonas incluyendo norfloxacina con glibenclamida (sulfonilurea) ha dado lugar, en ocasiones, a una hipoglucemia grave. Por tanto, se recomienda la monitorización de glucosa en sangre cuando se administran concomitantemente estos medicamentos.

Preparados multivitamínicos

Preparados multivitamínicos, preparaciones que contienen hierro o zinc, antiácidos y sucralfato no deben ingerirse simultáneamente o dentro de las 2 horas tras la administración de norfloxacina, ya que estos podrían reducir la absorción de norfloxacina produciendo una disminución de las concentraciones en suero y orina.

Didanosina

Los productos que contienen didanosina no deben administrarse simultáneamente o dentro de 2 horas tras la administración de norfloxacina, ya que estos podrían reducir la absorción de norfloxacina produciendo una disminución de las concentraciones en suero y orina.

AINE

La administración concomitante de un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) con una quinolona, incluyendo norfloxacina, pueden aumentar el riesgo de estimulación del SNC y crisis convulsivas. Por lo tanto, norfloxacina se debe utilizar con precaución en personas que reciben concomitantemente AINEs.

Fenbufeno

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

Sobredosis

No existe información relativa a una sobredosis de norfloxacina. En caso de sobredosis provocar el vómito o practicar lavaje gástrico. Mantener el equilibrio hídrico. O bien concurrir al Centro Asistencial más próximo o comunicarse con los Centros de Toxicología: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247 HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 7777

Presentación

Envases por 20 comprimidos recubiertos. Envases hospitalarios por 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.906

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE SER REPETIDO SIN NUEVA RECETA.

CONSERVAR ENTRE 15 °C Y 25 °C, EN LUGAR SECO, AL ABRIGO DE LA LUZ Y EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Laboratorios Duncan S. A.

Tronador 543 (C1427CRK) -CABA Directora Técnica : SILVIA SALLAGO - Farmacéutica

COD. P-9-09-24



Bio Tarbun Norfloxacina 400 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Norfloxacina 400 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Talco, c.s.

Acción terapéutica:

Antiinfeccioso bactericida del grupo de las quinolonas (inhibidor de la girasa). El espectro antibacteriano de la Norfloxacina in vitro cubre a los aeróbicos Gram negativos y Gram positivos. La Norfloxacina inhibe la síntesis del ácido desoxirribonucleico bacteriano: esta acción es bactericida.

Indicaciones:

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales locales acerca del uso de antimicrobianos antes de indicar quinolonas. Debido a que se han reportado reacciones adversas serias asociadas al uso de quinolonas se debe establecer claramente la relación riesgo-beneficio para cada indicación, particularmente cuando hubiera opciones terapéuticas alternativas. Norfloxacina está indicado para el tratamiento de adultos con las siguientes infecciones causadas por cepas susceptibles por los siguientes microorganismos:

1 - Infecciones del tracto urinario:

Infecciones del tracto urinario no complicadas (incluyendo cistitis): Debidas a Enterococcus faecali, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomona aeruginosa, Staphylococcus saprophyticus, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus o Streptococcus agalactiae. Infecciones complicadas del tracto urinario provocadas por Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomona aeruginosa o Serratia marcescens.

2 - Enfermedades de transmisión sexual:

Gonorrea simple uretral y cervical causada por Neiseria gonorrhoeae.

3 - Prostatitis: Causadas por Escherichia coli.

La producción de Penicilinas no tendría efecto en la actividad de la Norfloxacina. Deberían practicarse cultivos y tests de susceptibilidad, antes de indicar un tratamiento; para aislar e identificar los microorganismos causantes de la infección y determinar su susceptibilidad a la Norfloxacina. La terapia con Norfloxacina puede ser iniciada antes de los resultados de estos tests, luego, una vez conocidos dichos resultados, se indicará la terapia más apropiada. Repetidos cultivos y tests de susceptibilidad practicados periódicamente durante el tratamiento proveerán información no solamente acerca del efecto terapéutico del agente antimicrobiano, sino también detectará la posible aparición de bacterias resistentes.

Propiedades y efectos:

La Norfloxacina es un derivado del ácido quinolín carboxílico, sustancia antibacteriana administrada por vía oral. El espectro antibacteriano de la Norfloxacina in vitro cubre aerobios Gram negativos y Gram positivos.

Norfloxacina inhibe la síntesis del ácido desoxirribonucleico bacteriano, esta acción es bactericida. A nivel molecular se le atribuyen a la Norfloxacina tres procesos específicos para Escherichia coli:

- 1 - Inhibición de la reacción de espiralización, ATP - dependiente, del ADN, por la ADN - girasa.
- 2 - Inhibición del relajamiento del ADN espiralizado.
- 3 - Favorece la ruptura de la doble hélice del ADN.

Microbiología

Norfloxacina tiene actividad contra un gran rango de gérmenes aerobios Gram positivo y Gram negativos. El átomo del Flúor en posición 6 provee un incremento de la potencia contra gérmenes Gram negativos y el núcleo piperazínico en posición 7 es responsable de la actividad contra Pseudomonas.

Resistencia a Norfloxacina causada por mutación espontánea in vitro, raramente ocurre (orden: 10-9 a 10-12)

La posibilidad de encontrar microorganismos resistentes emergentes durante la terapia con norfloxacina es menor del 1%. Gérmenes que presentan un mayor potencial de resistencia son: Pseudomona aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter spp, Enterococcus spp.

Por su estructura la norfloxacina actúa sobre ciertos microorganismos resistentes a otros ácidos orgánicos como ácido nalidixico, a pesar que estos microorganismos requieren una mayor MIC (concentración inhibitoria mínima) para norfloxacina que la requerida para ácido nalidixico.

No hay, generalmente, resistencia cruzada entre norfloxacina y otros agentes antimicrobianos. Norfloxacina puede demostrar actividad contra microorganismos resistentes a aminoglucósidos, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, macrólidos y sulfonamidas, incluyendo combinaciones entre sulfametoxazol y trimetoprima. Ha sido demostrado antagonismo, in vitro entre norfloxacina y nitrofurantoína.

Norfloxacina ha mostrado efectividad, tanto in vitro como en ensayos clínicos sobre los siguientes microorganismos:

Aerobios Gram positivos:

Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus agalactiae.

Aerobios Gram negativos:

Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomona aeruginosa, Serratia marcescens.

Norfloxacina ha demostrado tener actividad in vitro contra los siguientes microorganismos, a pesar que las significaciones clínicas de estos datos son desconocidas;

Aerobios Gram positivos:

Bacillus cereus.

Aerobios Gram negativos:

Acinetobacter calcoaceticus, Aeromona species, Alcaligenes species, Campylobacter species, Citrobacter diversus, Edwardsiella tarda, Flavobacterium species, Hafnia alvei, Klebsiella oxytoca, Klebsiella rhinoscleromatics, Morganella morganii, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Salmonella species, Shigella species, Vibro cholerae, Vibro parahaemolyticus, Yersinia enterocolitica.

Otros:

Ureaplasma urealyticum.

Norfloxacina, generalmente, no es activo contra anaerobios estrictos y no ha mostrado tener actividad contra Treponema pallidum.

Test de Susceptibilidad:

Técnica de Difusión: Constituye un método cuantitativo que requiere mediciones precisas del diámetro estimado de susceptibilidad de una bacteria por un agente antimicrobiano.

Tal procedimiento es aprobado por el Comité Nacional para Estandars Clínicos de Laboratorio (NCCLS) (M2 A4 Performance Estandars para test de susceptibilidad con discos antimicrobianos - 1990) interpretación consiste en correlacionar los diámetros obtenidos a partir de los halos de concentración inhibitoria mínima (CIM) para la norfloxacina.

Las pruebas de laboratorio realizadas utilizando discos estándares con 10 µg de norfloxacina son interpretadas de acuerdo al siguiente criterio... (el mismo se aplica para infecciones aisladas del tracto urinario y de próstata).

Diámetro (mm)	Interpretación
> / = 17	(S) Susceptible
13 - 16	(I) Intemedio
< / = 12	(R) Resistente

Un reporte: "S" implica que el patógeno es susceptible a ser inhibido en los tejidos prostáticos y urinarios.

Un reporte: "I" Indica que los resultados son considerados equívocos o indeterminados.

Un reporte: "R" indica que las concentraciones utilizadas de antibiótico son incapaces de ser inhibitorias, por lo que debe seleccionarse una nueva terapia.

Los procedimientos estándares requieren el uso de microorganismos controles de laboratorio.

Los discos con 10 µg de norfloxacina muestran los siguientes diámetros:

Microorganismos	Diámetro (mm)
E. coli ATCC 25922	38 - 35
P. aeruginosa ATCC 27853	22 - 29
S. aureaus ATCC 25923	17 - 28

Quando se ha ejecutado un test de susceptibilidad para la norfloxacina no debería sustituirse con otros agentes antimicrobianos como las quinolonas porque presentan distintos espectros de acción.

Técnicas de dilución:

Diluciones en caldo y agar son recomendadas por NCCLS (M7 A2 - Métodos de dilución test de susceptibilidad antimicrobiana para bacterias de crecimiento aeróbico, 1990) y puede ser utilizado para determinar la concentración inhibitoria mínima para la norfloxacina.

Los resultados pueden ser interpretados según el siguiente criterio (este criterio es aplicado a infecciones aisladas del tracto urinario y prostático)

MIC (µg/ml)	Interpretación
< / = 4	(S) Susceptible
8	(I) Intemedio
> / = 16	(R) Resistente

Los procedimientos de dilución requieren 'microorganismos control de laboratorio' Los estandars de norfloxacina dan los siguientes resultados de MIC

Microorganismos	MIC rango (µg/ml)
E. coli ATCC 25922	0.03 - 0.12
E. faecalis ATCC 29212	2.0 - 8.0
P. aeruginosa ATCC 27853	1.0 - 4.0
S. aureus ATCC 29213	0.05 - 2.0

Farmacocinética:

Absorción: Norfloxacina administrada por vía oral es absorbida rápidamente. Se ha establecido en voluntarios sanos que una dosis oral de norfloxacina es absorbida a razón de 30% a 40% como mínimo. La concentración sérica obtenida una hora después de la administración de una dosis de 400 mg es de 1,5 µg/ml.

Distribución:

Las concentraciones medias puestas en evidencias dentro de los diferentes tejidos y líquidos 1 a 4 horas después de la administración de dos dosis de 400 mg de norfloxacina son las siguientes:

Tejido renal: 7.3 µg/g, próstata 2.5 µg/g, líquido seminal 2.7 µg/ml, testículos 1.6 µg/g, útero 3 µg/g, vagina 4.3 µg/g, trompas 1.9 µg/g, vesícula biliar 1.8 µg/g, (medida 4 - 6 horas después de una dosis única de 400 mg), bilis 6.9 µg/ml (después de una administración de 2 dosis de 200 mg).

La concentración biliar puede alcanzar un nivel 10 veces superior a la concentración sérica correspondiente. La unión a proteínas plasmáticas es del orden del 10% al 15%.

Metabolismo y eliminación:

La vida media sérica es de 3 a 4 horas e independiente de la posología. La norfloxacina es metabolizada y eliminada por bilis y orina.

La actividad microbiana media medida, 12, 24 y 48 horas después de la administración de una dosis de 400 mg de norfloxacina corresponde respectivamente a 278, 773 y 82 µg/g de norfloxacina. La excreción renal se efectúa por filtración glomerular.

Posología y Administración

Norfloxacina se debe tomar con un vaso de agua con al menos una hora antes o dos horas después de las comidas o de la ingestión de leche. Preparados multivitamínicos, productos que contienen hierro o zinc, antiácidos que contengan magnesio y aluminio, sucralfato o productos que contengan didanosina no se deben tomar durante las 2 horas posteriores tras la administración de norfloxacina.

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.

Diagnóstico	Dosificación	Durac. del Tratamiento
Infección no complicada del tracto urinario inferior (ej. cistitis)*	400 mg dos veces al día	3 días
Infecciones del tracto urinario	400 mg dos veces al día	7 a 10 días
Infecciones crónicas recurrentes del tracto urinario**	400 mg dos veces al día	Hasta 12 semanas

*Los ensayos realizados en más de 600 pacientes han demostrado eficacia y tolerabilidad de norfloxacina en el tratamiento de tres días de infección aguda no complicada de las vías urinarias.

**Si se obtiene una supresión adecuada de la infección dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento, la dosis de norfloxacina puede reducirse a 400 mg al día.

Deterioro renal:

Norfloxacina es adecuada para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal. En estudios realizados en pacientes con clearance de creatinina menor de 30 ml/min/1.73 m2 pero que no requerían hemodiálisis, la vida media plasmática de norfloxacina fue de aproximadamente 8 horas. Los estudios clínicos demostraron que no había diferencia en la vida media de norfloxacina en pacientes con clearance de creatinina de menos de 30ml/min/1.73 m2, comparado con pacientes con clearance de creatinina de 10-30 ml/min/1.73 m2. Por lo tanto para estos pacientes la dosis recomendada es 1 comprimido una vez por día. A esta dosis la concentración tisular o en fluidos excede la CIM para la mayoría de los patógenos sensibles a la norfloxacina. No hay datos suficientes para recomendar una dosis efectiva para la gonorrea en pacientes con clearance de la creatinina de 30ml/min/1.73m2 o menos. Norfloxacina no ha sido estudiada en pacientes con fiebre tifoidea con un clearance de creatinina por debajo de los 30 ml/min.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto o a cualquier otro antibacteriano quinolínico químicamente relacionado.

Advertencias y precauciones

Algunos estudios epidemiológicos informan un mayor riesgo de aneurisma aórtico y disección después del tratamiento con fluoroquinolonas, particularmente en la población de mayor edad. Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo deben usarse después de una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio y después de consideración de otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares positivos de aneurisma, o en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico preexistente y / o disección aórtica, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predisponen al aneurisma aórtico y la disección (por ejemplo, síndrome de Marfan, Síndrome vascular de Ehlers-Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, hipertensión y aterosclerosis). En caso de dolor abdominal repentino, torácico o de espalda, se debe recomendar a los pacientes que consulten de inmediato a un servicio de urgencias.

Las quinolonas se han asociado a reacciones adversas serias de larga duración (meses o años), que pueden ser incapacitantes y potencialmente irreversibles y que pueden varios sistemas simultáneamente (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y de los sentidos). El uso de [Bio-tarbun®] se debe evitar en pacientes que hayan experimentado reacciones adversas graves previamente. El tratamiento de estos pacientes con [Bio-tarbun®] solo debe iniciarse en ausencia de opciones de tratamiento alternativas y después de una cuidadosa evaluación de riesgo/beneficio. Ante la presencia de los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa seria, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento.

La seguridad y eficacia de norfloxacina oral en niños y adolescentes (menores de 18 años), mujeres embarazadas y, madres que amamantan, no ha sido establecida (ver Precauciones)

Tendinitis y ruptura de tendón

La tendinitis y la ruptura de tendón, algunas veces bilateral, pueden ocurrir tan pronto como 48 horas después de iniciado el tratamiento con quinolonas e incluso hasta varios meses después de la interrupción del tratamiento. El riesgo de tendinitis y ruptura de tendón aumenta en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes con trasplantes de órganos sólidos y pacientes tratados con corticosteroides al mismo tiempo. Por lo tanto, el uso concomitante de corticosteroides debería ser evitado.

Al primer signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), el tratamiento con [Bio-tarbun®] debe suspenderse

La administración oral de dosis únicas de norfloxacina (6 veces la dosis humana recomendada) causa invalidez en perros inmaduros. Exámenes histológicos en las zonas articulares de estos perros revelan lesiones permanentes de cartilago, otras quinolonas también producen erosiones de cartilago y distintos signos de artropatías en animales inmaduros de distintas especies.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de polineuropatía sensorial o sensoriomotora en pacientes que reciben quinolonas.

Los pacientes en tratamiento con [Bio-tarbun] deben advertir a su médico si presentan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad para prevenir el desarrollo de una condición irreversible.

Trastornos del sistema nervioso y desordenes psiquiátricos

Convulsiones, incremento de la presión intracraneal y psicosis también han sido reportadas en pacientes que reciben esta clase de drogas. Las quinolonas también pueden causar estimulación del SNC, lo cual produce temblores, estado de inquietud, confusión y alucinaciones. Si pacientes que reciben norfloxacina, presentan estas reacciones, la droga deberá ser discontinuada y debidamente sustituida. Los efectos de norfloxacina sobre la función cerebral no han sido aún testeados, por consiguiente, hasta obtener mayor información, norfloxacina al igual que otras quinolonas, deben ser usadas con precaución en pacientes con desórdenes a nivel del SNC como: Arterioesclerosis, epilepsia u otros factores relacionados.

Trastornos generales

Serías reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas), ocasionalmente fatales, han sido reportadas en pacientes que reciben terapia con quinolonas, luego de administrar la primera dosis. Algunas reacciones pueden estar acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de conocimiento, edema facial o faríngeo, hormigueo, urticaria y comezón. Pocos pacientes han presentado reacciones de hipersensibilidad pero si existen reacciones alérgicas a la norfloxacina se debe discontinuar la droga.

Severos casos de hipersensibilidad pueden requerir tratamientos de emergencia con epinefrina, oxígeno, antihistamínicos, corticoides, aminas presoras y dispositivos para entubamiento de la vía aérea.

Colitis pseudomembranosa ha sido reportada con todos los agentes antibacterianos, incluyendo norfloxacina, que puede, según el grado de severidad, constituir una amenaza para la vida. Por consiguiente, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea como consecuencia a la administración de agentes antibacterianos. Tratamientos con agentes antibacterianos alteran la flora normal del colon y pueden permitir un sobre desarrollo de Clostridium. Estudios realizados demuestran que la toxina producida por Clostridium difficile, es una de las principales causas de colitis asociadas a antibióticos. Luego de establecer el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse las correctas medidas terapéuticas. La mayoría de los casos usuales responden a la discontinuidad de la droga. En casos moderados a severos se indica hidratación con fluidos y electrolitos, proteínas de suplementación y una terapia con agentes antibacterianos, clínicamente efectivos contra la colitis provocada por C. difficile.

Norfloxacina no ha mostrado eficacia en el tratamiento de sífilis. Agentes antimicrobianos usados en altas dosis y durante cortos periodos de tiempo para el tratamiento de la gonorrea puede enmascarar síntomas de incubación de sífilis. En todos aquellos individuos que padecen gonorrea deberían practicarse tests serológicos para sífilis, como parte del diagnóstico.

Pacientes tratados con norfloxacina deberían continuar con tests serológicos para sífilis, luego de tres meses de finalizado el tratamiento.

Fueron encontrados cristales en forma de agujas en la orina de algunos voluntarios que recibieron: Placebo, 800 mg de norfloxacina o 1600 mg de norfloxacina (2 veces la dosis diaria recomendada respectivamente) Se realizó un estudio cruzado, comparando dosis únicas de norfloxacina con placebo. Como la cristalluria no se esperaba encontrar en las condiciones usuales con un régimen de dosaje: 400 mg b.i.d., como precaución, la dosis diaria recomendada no debe excederse y el paciente deberá beber suficiente líquido como para nivelar su propio estado de hidratación y su adecuada producción urinaria. Alteración en el régimen de dosaje es necesario para pacientes con un deterioro de la función renal.

Moderadas a severas reacciones de fototoxicidad han sido observadas en pacientes con exposición excesiva a los rayos del sol, durante el tratamiento con estas clases de drogas.

Debe evitarse una excesiva exposición a la luz solar, si aparecen reacciones de fototoxicidad la terapia deberá discontinuarse.

Rara vez han sido reportadas reacciones hemolíticas en pacientes con potenciales o presentes defectos en la actividad de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenada, que son tratados con agentes antibacterianos quinolónicos como la norfloxacina.

Tests de Laboratorio

Como con cualquier agente antibacteriano potente, controlar las funciones renal, hepática y hematopoyética, durante una terapia prolongada.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad

No ha sido observado aumento de cambios neoplásicos por comparación en ratas controles de laboratorio a las cuales se ha administrado norfloxacina durante 96