

UROTROBEL
(norfloxacino)

Belfar Ltda.

Comprimidos Revestidos
400 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Urotrobel
norfloxacino

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 400 mg.
Embalagens contendo 6 e 14 comprimidos revestidos.

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

norfloxacino 400 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, hiprolose, croscarmellose sódica, dióxido de titânio, povidona, estearato de magnésio, polietilenoglicol, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O norfloxacino é um agente bactericida de amplo espectro indicado para tratamento e profilaxia das seguintes afecções:

Tratamento:

- Infecções altas e baixas, complicadas e não complicadas, agudas e crônicas do trato urinário. Estas infecções incluem: cistite, pielite, cistopielite, pielonefrite, prostatite crônica, epididimite e aquelas associadas com cirurgia urológica, bexiga neurogênica ou nefrolitíase, causadas por bactérias suscetíveis ao norfloxacino,
- Gastroenterites bacterianas agudas causadas por germes sensíveis.
- Uretrite, faringite, proctite ou cervicite gonocócicas causadas por cepas de *Neisseria gonorrhoeae* produtoras e não produtoras de penicilinase.
- Febre tifoide.
- Infecções causadas por organismos multirresistentes foram tratadas com sucesso com doses usuais de norfloxacino.

Profilaxia

- Sepses em pacientes com neutropenia intensa*. O norfloxacino suprime a flora intestinal endógena aeróbia, o que pode causar sepse em pacientes neutropênicos (por exemplo: pacientes com leucemia que estão sendo submetidos à quimioterapia).
- Gastroenterite bacteriana.

* Em estudos clínicos, neutropenia intensa foi definida como número de neutrófilos $\leq 100/\text{mm}^3$ durante uma semana ou mais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de um curso de 7 a 10 dias de norfloxacino 800 mg (400 mg 2x/dia) para tratamento de infecções complicadas e não complicadas do trato urinário (ITU), devido a uma grande variedade de bactérias aeróbias sensíveis, foi demonstrada em vários estudos clínicos.

A eficácia de um curso de 3 dias com norfloxacino 800 mg (400 mg 2x/dia) para o tratamento de ITU não complicada foi demonstrada em cinco estudos clínicos. Três dos cinco estudos clínicos foram abertos, randomizados, com comparador ativo e avaliaram norfloxacino 400 mg 2x/dia por 3 dias versus sulfametoxazol-trimetoprima (TMPS) 160 mg/800 mg 2x/dia por 10 dias. Nesses 3 estudos, um total de 309 pacientes foram considerados avaliáveis para eficácia (165 no grupo norfloxacino, 144 no grupo TMPS). Os resultados mostraram que ambos os

grupos apresentaram resultados de eficácia semelhantes para erradicação bacteriana e os resultados demonstraram que 99% dos pacientes tratados com norfloxacin e 100% dos pacientes tratados com TMPS apresentaram cura ou melhora clínica.

Os outros dois dos cinco estudos clínicos foram estudos duplo-cegos, randomizados, controlados e compararam um curso de 3 dias com norfloxacin 800 mg (400 mg 2x/dia) “versus” um ciclo de 7 dias com norfloxacin 800 mg (400 mg 2x/dia) no tratamento sintomático de infecção não complicada do trato urinário. No total, 373 pacientes foram considerados avaliáveis para eficácia (193 pacientes no grupo de tratamento de 3 dias e 180 pacientes no grupo de tratamento de 10 dias). Os resultados dos estudos demonstraram que a erradicação bacteriológica ocorreu em 93,8% e 96,6% dos pacientes nos grupos de tratamento de 3 e 7 dias, respectivamente. A porcentagem de pacientes considerados curados ou com melhora clínica foi semelhante (96%) nos dois grupos de tratamento.

A eficácia de um curso de 10 dias com norfloxacin 800 mg (400 mg 2x/dia) para o tratamento de ITU superior e inferior foi demonstrada em um estudo clínico aberto, randomizado, com comparador ativo que avaliou norfloxacin 400 mg por 10 dias versus TMPS 160 mg/800 mg 2x/dia por 10 dias. No total, 323 pacientes foram avaliados quanto à eficácia (164 pacientes no grupo norfloxacin e 159 pacientes no grupo TMPS). Significativamente os 360 patógenos isolados nesse estudo foram mais sensíveis ao norfloxacin do que à TMPS (96,2% “versus” 83,4%, $p < 0,001$). Uma porcentagem significativamente maior de pacientes tratados com norfloxacin apresentou um desfecho bacteriológico de erradicação do que de pacientes tratados com TMPS (95% “versus” 89%, $p < 0,05$). A porcentagem de pacientes com desfechos clínicos de cura ou melhora foi semelhante nos grupos de tratamento de norfloxacin (93%) e TMPS (94%).

A eficácia de um curso de 5 dias com norfloxacin 800 mg para o tratamento de gastroenterite bacteriana aguda foi demonstrada em um estudo clínico aberto, randomizado, de comparador ativo, que avaliou norfloxacin 800 (400 mg 2x/dia) e 1.200 mg (400 mg 3x/dia) “versus” TMPS 320/1.600 mg (2 comprimidos de 80/400 mg 2x/dia) por 5 dias. No total, 159 pacientes foram avaliados quanto à eficácia (56 pacientes no grupo norfloxacin 800 mg, 48 pacientes no grupo norfloxacin 1.200 mg e 55 pacientes no grupo TMPS). Significativamente os 177 patógenos isolados nesse estudo foram mais sensíveis ao norfloxacin do que à TMPS (99% “versus” 91%, $p < 0,01$). Noventa e oito por cento (98%) dos pacientes tratados com norfloxacin 800 mg e 100% dos pacientes tratados com o norfloxacin 1.200 mg, em comparação com 95% dos pacientes tratados com TMPS, apresentaram erradicação bacteriológica (não estatisticamente significativo). Noventa e oito por cento (98%) dos pacientes tratados com norfloxacin 800 mg ou 1.200 mg apresentaram cura clínica em comparação com 87% dos pacientes tratados com TMPS (não estatisticamente significativo).

A eficácia de um curso de 14 dias de norfloxacin 1.200 mg para o tratamento da febre tifoide aguda foi demonstrada em um estudo clínico aberto, randomizado, de comparador ativo, que avaliou norfloxacin 1.200 mg (400 mg 3x/dia) “versus” cloranfenicol 50 mg/kg/dia (máximo de 3 g/dia) por 14 dias. No total, 173 pacientes foram avaliados quanto à eficácia (90 pacientes do grupo norfloxacin e 83 pacientes do grupo cloranfenicol). O *Staphylococcus typhi* foi erradicado em 83 (92%) do grupo norfloxacin e 79 (95%) do grupo cloranfenicol (não estatisticamente significativo). Oitenta e oito por cento (88%) dos pacientes avaliáveis no grupo norfloxacin e 95% dos pacientes avaliáveis no grupo cloranfenicol apresentaram um desfecho clínico de cura (não estatisticamente significativo). O tempo mediano para alívio da febre e sintomas foi de 7 dias e 6 dias para os grupos norfloxacin e cloranfenicol, respectivamente.

A eficácia de uma dose única de norfloxacin 800 mg para tratamento de gonorreia, incluindo as formas extrageniturinárias e cepas de *Nisseria gonorrhoeae* produtoras de penicilinase, em 140 pacientes foi demonstrada por dados não comparativos. A erradicação bacteriológica foi obtida em 95% dos pacientes e a melhora clínica foi observada em 98% dos pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O norfloxacin é um ácido quinolino-carboxílico com ação antibacteriana para administração oral.

Farmacocinética

Absorção: norfloxacin é rapidamente absorvido após administração oral. Em voluntários saudáveis, pelo menos 30-40% de uma dose oral de norfloxacin é absorvida. Isso resulta em uma concentração sérica de 1,5 μ g/mL alcançada aproximadamente uma hora após a administração de uma dose de 400 mg. A média da meia-vida sérica é de 3 a 4 horas e independe da dose. Em voluntários idosos (65-75 anos com função renal normal para a idade), o norfloxacin é eliminado mais lentamente em razão da leve diminuição da função renal. A absorção, entretanto,

mostra-se inalterada: a meia-vida do norfloxacinó em idosos é de 4 horas. A função renal diminuída não afeta a absorção da medicação.

Distribuição: seguem as concentrações médias de norfloxacinó em vários fluidos e tecidos, medidas de 1 a 4 horas após duas doses de 400 mg, exceto naquele indicado:

Parênquima renal	7,3 µg /g
Próstata	2,5 µg /g
Fluido seminal	2,7 µg /mL
Testículo	1,6 µg /g
Útero/colo do útero	3,0 µg /g
Vagina	4,3 µg /g
Tubas uterinas	1,9 µg/ g
Tecido da vesícula biliar	1,8 µg /g *
Bile	6,9 µg /mL depois de duas doses de 200 mg

*Medido após 4 a 6 horas após uma dose de 400 mg.

A ligação a proteínas é menor que 15%.

Eliminação: o norfloxacinó é eliminado por meio de excreção biliar e renal. Após dose única de 400 mg de norfloxacinó a atividade antimicrobiana média equivalente para 278, 773 e 82 µg de norfloxacinó/mg de fezes foi obtida em 12, 24 e 48 horas, respectivamente.

A excreção renal ocorre por filtração glomerular e secreção tubular, evidenciada pelo “clearance” renal alto (aproximadamente 275 mL/min). Após dose única de 400 mg, as concentrações urinárias alcançaram um valor de 200 µg /mL ou mais em voluntários saudáveis, permanecendo acima de 30 µg /mL por pelo menos 12 horas. Nas primeiras 24 horas, 33% a 48% da medicação é recuperada na urina.

Em voluntários idosos (65-75 anos com função renal normal para a idade), o norfloxacinó é eliminado mais lentamente em razão da leve diminuição da função renal. A absorção, entretanto, mostra-se inalterada, a meia-vida do norfloxacinó em idosos é de 4 horas.

Após administração de dose única de 400 mg de norfloxacinó para pacientes com “clearance” de creatinina maior que 30 mL/min/1,73m², a distribuição da medicação é similar a dos voluntários saudáveis. Em pacientes com “clearance” de creatinina menor que 30 mL/min/1,73m², a eliminação renal de norfloxacinó diminui significativamente e a meia-vida é de aproximadamente 8 horas.

O norfloxacinó aparece na urina como norfloxacinó e mais seis metabólitos ativos de menor potencial antimicrobiano. O composto precursor responde por mais de 70% da eliminação total. A potência bactericida de norfloxacinó não é afetada pelo pH da urina.

A ligação a proteínas é menor que 15%.

Microbiologia

O norfloxacinó tem amplo espectro de atividade antibacteriana contra patógenos aeróbios Gram-positivos e Gram-negativos. O átomo de flúor na posição 6 proporciona maior potência contra organismos Gram-negativos e o núcleo piperazínico na posição 7 é responsável pela atividade antipseudomonas.

O norfloxacinó inibe a síntese do ácido desoxirribonucleico bacteriano e é bactericida. Três eventos específicos foram atribuídos ao norfloxacinó em células de *Escherichia coli* em nível molecular:

- 1) inibição da girase do DNA, que catalisa a reação de superespiralamento do DNA dependente de ATP;
- 2) inibição do relaxamento do DNA superespiralado;
- 3) promoção da ruptura do DNA duplo-filamentar.

A resistência ao norfloxacinó em razão de mutação espontânea é uma ocorrência rara (varia de 10^{-9} a 10^{-12}).

Resistência ao norfloxacinó durante a terapia ocorreu em menos de 1% dos pacientes tratados e foi maior para os seguintes microrganismos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, enterococos e *Staphylococcus aureus* resistente à metilicilina. Por causa de sua estrutura específica, o norfloxacinó geralmente é ativo contra organismos resistentes a outros ácidos orgânicos, tais como ácido nalidíxico, oxolínico e pipemídico, cinoxacinó e flumequina. Microrganismos resistentes ao norfloxacinó “in vitro” são também resistentes a esses ácidos orgânicos. Estudos preliminares indicam que microrganismos resistentes ao norfloxacinó também o são, em geral, ao pefloxacinó, ofloxacinó, ciprofloxacino e enoxacinó. Não ocorre resistência cruzada entre norfloxacinó e outros agentes antibacterianos de estrutura diferente, tais como penicilinas, cefalosporinas, tetraciclínas, macrolídeos, aminociclitolis, sulfonamidas, 2,4-diaminopirimidinas e combinações (por exemplo: cotrimoxazol). A análise da experiência clínica global com norfloxacinó demonstrou forte correlação entre os resultados dos testes de sensibilidade conduzidos in vitro e a eficácia clínica e bacteriológica do agente em seres humanos.

O norfloxacinó é ativo “in vitro” contra as seguintes bactérias:

Bactérias encontradas em infecções do trato urinário:

Enterobacteriaceae: *Citrobacter spp.*, *Citrobacter koseri* (antes conhecido como *Citrobacter diversus*), *Citrobacter freundii*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.* (indol positivo), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia spp.*, *Serratia marcescens*.

Pseudomonadaceae: *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens* e *Pseudomonas stutzeri*.

Outras: *Flavobacterium spp.*

Cocos Gram-positivos: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus coagulase-negativo*, *Staphylococcus aureus* (incluindo os produtores de penicilinase e a maioria das cepas resistentes à metilicilina), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, estreptococos do grupo G, *Streptococcus agalactiae* e estreptococos do grupo *Viridans*.

Bactérias associadas à gastroenterite aguda: *Aeromonas hydrophila*, *Campylobacter fetus subsp. jejuni*, *Escherichia coli* enterotoxigênica, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella spp.*, *Salmonella typhi*, *Shigella boydii*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Shigella spp.*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* e *Yersinia enterocolitica*.

Além dessas, o norfloxacinó é ativo contra *Bacillus cereus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus influenzae* e *Haemophilus ducreyi*.

O norfloxacinó não é ativo contra anaeróbios, incluindo *Actinomyces spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.* e *Clostridium spp.*, exceto *C. perfringens*.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente do produto ou antibacterianos quinolônicos quimicamente relacionados.

O comprimido de norfloxacinó 400 mg contém um corante azo. Os pacientes com hipersensibilidade a corantes azoicos, ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios e analgésicos não devem tomar o comprimido de norfloxacinó 400 mg. A administração de norfloxacinó 400 mg comprimidos é contraindicada para pacientes com anúria. A substância norfloxacinó é contraindicada para pacientes com história conhecida de tendinite ou tendões rompidos em conexão com a terapia com fluoroquinolonas.

Crianças

Como os danos da cartilagem articular em adolescentes não podem ser excluídos dos resultados de estudos em animais, o comprimido de norfloxacinó 400 mg não deve ser utilizado por crianças com menos de 18 anos. A segurança e eficácia de norfloxacinó 400 mg comprimidos não foram documentados em crianças.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A exemplo do que ocorre com outros ácidos orgânicos, o norfloxacinó deve ser usado com cautela em indivíduos com histórico de convulsões ou de fatores que sabidamente predispõem a convulsões.

Convulsões em pacientes que receberam norfloxacinó foram relatadas raramente.

Aneurisma e dissecção da aorta, e regurgitação/incompetência da válvula cardíaca:

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta, particularmente em pacientes idosos, e de regurgitação valvar aórtica e mitral, após a ingestão de fluoroquinolonas. Foram relatados casos de aneurisma e dissecção aórtica, algumas vezes complicados por ruptura (incluindo fatais), e de regurgitação/incompetência de qualquer uma das válvulas cardíacas em pacientes recebendo fluoroquinolonas. Portanto, as fluoroquinolonas devem ser usadas apenas após avaliação cuidadosa do risco-benefício e após consideração de outras opções terapêuticas em pacientes com história familiar positiva de aneurisma ou doença valvar congênita, ou em pacientes diagnosticados com aneurisma aórtico pré-existente e /ou dissecção aórtica ou doença valvar cardíaca, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes:

- Para aneurisma e dissecção aórtica e regurgitação/incompetência da válvula cardíaca (por exemplo, doenças do tecido conjuntivo, como síndrome de Marfan ou síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, doença de Bechet, hipertensão, artrite reumatoide) ou adicionalmente
- Para aneurisma de aorta e dissecção (por exemplo, distúrbios vasculares, como arterite de Takayasu ou arterite de células gigantes, ou aterosclerose conhecida ou síndrome de Sjogren) ou adicionalmente
- Para regurgitação/incompetência da válvula cardíaca (por exemplo, endocardite infecciosa).

O risco de aneurisma e dissecção da aorta e de sua ruptura também podem ser aumentados em pacientes tratados concomitantemente com corticosteróides sistêmicos.

Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os pacientes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico em um pronto-socorro.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata em caso de dispnéia aguda, novo aparecimento de palpitações cardíacas ou desenvolvimento de edema do abdômen ou extremidades inferiores.

Não é recomendado o uso de norfloxacinó para o tratamento da pielonefrite aguda ou crônica, caso gerido existam alternativas terapêuticas. O comprimido de norfloxacinó 400 mg só deve ser utilizado para infecções não complicadas se outros antibióticos normalmente recomendados para o tratamento inicial das infecções relevantes forem considerados inadequados ou se todos estes tiverem falhado (vide "**Advertências e Precauções**" e "**Reações Adversas**").

Recomendações oficiais para o uso apropriado de antibióticos devem ser observadas, especialmente recomendações de uso para prevenir o aumento da resistência a antibióticos. O comprimido de norfloxacinó 400 mg só deve ser utilizado na profilaxia se outros antibióticos normalmente recomendados para a profilaxia forem considerados inadequados (ver "Advertências e Precauções" e "Reações Adversas").

Sistema Nervoso Central

Nos pacientes tratados com fluoroquinolonas, incluindo o comprimido de norfloxacinó 400 mg, foi observado um risco aumentado de efeitos indesejáveis no sistema nervoso central após a primeira administração, tais como convulsões, hipertensão intracraniana (incluindo pseudotumor cerebral), tremores e psicose tóxica.

As fluoroquinolonas, incluindo o comprimido de norfloxacinó 400 mg, podem levar a efeitos indesejáveis irreversíveis em diferentes sistemas do organismo e podem ocorrer simultaneamente em um paciente. Os efeitos indesejáveis mais comumente observados são tendinite e ruptura de tendões, artralguas, e efeitos no sistema nervoso central e periférico. A exemplo do que ocorre com outras quinolonas, tendinite e/ou ruptura de tendão, artralguas e efeitos nos sistemas nervosos periférico e central.

Os sintomas podem ocorrer poucas horas depois de tomar o comprimido de norfloxacin 400 mg. Esses efeitos indesejáveis podem ocorrer em pacientes de qualquer idade e em pacientes sem fatores de risco. As reações psiquiátricas também podem ocorrer após a primeira administração de fluoroquinolonas, como o comprimido de norfloxacin 400 mg (nervosismo, agitação, insônia, estados de ansiedade, pesadelos, pensamentos paranoides, confusão, tremor, alucinações e depressão). Em casos muito raros, observou-se que a depressão ou reações psicóticas aumentaram, levando a ideação suicida ou comportamentos de autoagressão, como tentativas de suicídio (vide **"Reações Adversas"**). Se estas reações ocorrerem, o comprimido de norfloxacin 400 mg deve ser descontinuado e devem ser iniciadas ações apropriadas. Aconselha-se precaução quanto à utilização do comprimido de norfloxacin 400 mg em pacientes com psicose ou antecedentes de perturbações psiquiátricas.

Tendinites e rupturas de tendões

Se o paciente apresentar sintomas de tendinite e/ou ruptura de tendão, artralgia, norfloxacin deve ser descontinuado imediatamente e o paciente deve ser aconselhado a procurar tratamento médico apropriado.

Raramente, foram relatadas reações hemolíticas em pacientes com deficiências latentes ou manifestas da atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase que tomaram antibacteriano quinolônico, incluindo norfloxacin (vide **"Reações Adversas"**).

Distúrbios musculoesqueléticos

Quinolonas, incluindo norfloxacin, podem exacerbar os sinais de miastenia grave e causar fraqueza dos músculos respiratórios, o que pode ser fatal. Deve-se ter cautela ao utilizar quinolonas, incluindo norfloxacin, em pacientes com miastenia grave (vide **"Reações Adversas"**).

Distúrbios Cardíacos

Algumas quinolonas foram associadas com o prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e em casos não muito frequentes de arritmia. Durante os estudos de pós-comercialização, foram relatados casos extremamente raros de torsades de pointes em pacientes para os quais foi administrado norfloxacin. Esses relatos geralmente envolveram pacientes que apresentam outra condição médica e a relação com norfloxacin não foi estabelecida. Entre os medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT, o risco de arritmias pode ser diminuído devido a distúrbios de homeostase eletrolítica não corrigidos (por exemplo, hipocaliemia, hipomagnesemia), síndrome congênita do QT longo, distúrbios cardíacos (por exemplo, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, bradicardia significativa ou tratamento concomitante com agentes antiarrítmicos classe Ia e III. As quinolonas também devem ser utilizadas com cautela em pacientes que estejam utilizando cisaprida, eritromicina, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos ou que possuam algum histórico pessoal ou familiar de prolongamento QTc. Idosos e mulheres têm um risco elevado de prolongamento do intervalo QT.

Trato Gastrointestinal

Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os antibacterianos, incluindo norfloxacin, e pode apresentar gravidade variando de leve a potencialmente fatal, portanto, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que estejam com diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos. Os estudos indicam que uma toxina produzida por *Clostridium difficile* é uma causa primária de "colite associada a antibiótico".

Se houver suspeita ou confirmação de diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD), pode ser que o uso de antibiótico não direcionado contra *C. difficile* tenha de ser descontinuado. Se clinicamente indicado, deve-se instituir controle hidroeletrólítico apropriado, suplementação proteica, antibioticoterapia contra *C. difficile*, bem como avaliação cirúrgica. Os produtos terapêuticos que inibem o peristaltismo são contraindicados neste caso.

Reações de Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade severas e ocasionalmente letais (reações anafiláticas) foram relatadas; alguns ocorreram após a primeira dose. Nestes casos, o norfloxacin deve ser descontinuado imediatamente e é necessário tratamento médico.

Fotosensibilidade

Reações de fotosensibilidade foram observadas no caso de exposição extrema à luz solar. A exposição extrema à luz solar deve ser evitada ao receber terapia com o comprimido de norfloxacin 400 mg. Se ocorrer fotosensibilidade, a terapia deve ser descontinuada.

Neuropatia periférica

Casos de polineuropatias sensitivas ou sensorimotoras que podem ser acompanhadas por parestesia, hipostesia, disestesia ou sensação de fraqueza foram relatados em pacientes tratados com fluoroquinolonas, incluindo o comprimido de norfloxacin 400 mg. Essas formas de neuropatias podem se manifestar rapidamente. Os pacientes tratados com norfloxacin 400 mg comprimidos devem ser instruídos a interromper o tratamento caso ocorram sintomas neuropáticos como dor, ardor, formigamento, dormência ou fraqueza e contactar o seu médico. Isso pode reduzir o risco possível para o desenvolvimento de danos nervosos irreversíveis. Se forem observados distúrbios visuais ou outros efeitos colaterais no olho, um oftalmologista deve ser consultado imediatamente.

Outras advertências e precauções:

Foram notificadas reações hemolíticas raras em pacientes com defeitos latentes ou existentes na atividade da glucose-6-fosfato desidrogenase tratados concomitantemente com antibióticos da classe das quinolonas, incluindo o comprimido de norfloxacin 400 mg (vide "**Reações Adversas**"). O norfloxacin é eliminado principalmente pelos rins. No caso de insuficiência renal grave, as concentrações de norfloxacin na urina podem ser significativamente afetadas (vide "**Posologia e Modo de Usar**").

Gravidez e lactação

A segurança do uso de norfloxacin em grávidas não foi estabelecida e, consequentemente, os benefícios do tratamento com este medicamento devem ser pesados contra os possíveis riscos. O norfloxacin foi detectado no sangue do cordão umbilical e no líquido amniótico.

Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Em experiências com animais, o comprimido de norfloxacin 400 mg e substâncias relacionadas demonstraram que podem causar danos na cartilagem articular no animal em crescimento. Tais efeitos indesejáveis não podem ser excluídos em humanos.

Após a administração de uma dose de 200 mg a nutrízes, não se detectou norfloxacin no leite humano; entretanto, como a dose estudada foi baixa e muitas medicações são secretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando norfloxacin for administrado a nutrízes. O comprimido de norfloxacin 400 mg só deve ser administrado para indicações urgentes, tendo em consideração os danos da cartilagem em organismos em crescimento, apresentados em experiências com animais.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas, portanto norfloxacin é contraindicado para menores de 18 anos.

Insuficiência renal

Este medicamento pode ser usado em pacientes com insuficiência renal; entretanto, como o norfloxacin é excretado principalmente pelos rins, seus níveis urinários podem ser significativamente comprometidos em casos de disfunção renal grave (vide "**Posologia e Modo de Usar**").

Alteração na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O norfloxacin pode causar tontura e vertigem, portanto os pacientes devem estar atentos a como reagem ao norfloxacin antes de dirigir, operar máquinas ou realizar atividades que requeiram alerta mental e coordenação.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de probenecida não afeta as concentrações séricas de norfloxacin, entretanto a excreção urinária da medicação diminui.

A exemplo do que ocorre com outros ácidos orgânicos antibacterianos, foi demonstrado antagonismo “in vitro” entre norfloxacin e nitrofurantoína.

As quinolonas, incluindo o norfloxacin, inibem a CYP1A2 “in vitro”. O uso concomitante com medicamentos metabolizados pela CYP1A2 (por exemplo: cafeína, clozapina, ropinirol, tacrina, teofilina, tizanidina) pode resultar em aumento das concentrações do fármaco substrato quando administrado em doses usuais. Os pacientes que tomarem algum desses medicamentos concomitantemente com norfloxacin devem ser monitorados com atenção.

Foram relatados níveis plasmáticos aumentados de teofilina durante o uso concomitante de quinolonas. São raros os relatos de efeitos adversos relacionados a teofilina em pacientes tratados concomitantemente com teofilina e norfloxacin, portanto a monitoração dos níveis plasmáticos de teofilina deve ser considerada e, se necessário, sua posologia deve ser ajustada.

Níveis plasmáticos elevados de ciclosporina, quando utilizada concomitantemente com norfloxacin, também foram relatados, portanto os níveis séricos de ciclosporina devem ser monitorados e os ajustes posológicos apropriados devem ser realizados se essas medicações forem usadas simultaneamente. Quinolonas, incluindo o norfloxacin, podem potencializar os efeitos de anticoagulantes orais, incluindo varfarina ou seus derivados e fluindiona ou agentes similares. Quando esses produtos são administrados concomitantemente, o tempo de protrombina ou outros testes de coagulação apropriados devem ser rigorosamente monitorados.

A administração concomitante de quinolonas, incluindo norfloxacin, com gliburida (agente sulfonilureia), tem, em raros casos, resultado em hipoglicemia grave. Dessa forma, é recomendado o monitoramento de glicose quando esses agentes são coadministrados.

Polivitamínicos, produtos contendo ferro ou zinco, antiácidos, sucralfatos e didanosina (em comprimidos mastigáveis, tamponados ou em pó para solução oral pediátrica) não devem ser administrados ao mesmo tempo ou em um intervalo inferior a duas horas da administração de norfloxacin, pois esses medicamentos podem interferir na absorção e resultar em níveis mais baixos de norfloxacin no plasma e na urina.

Algumas quinolonas, incluindo o norfloxacin, também demonstraram interferir no metabolismo da cafeína. Isto pode levar à redução da depuração da cafeína e ao prolongamento de sua meia-vida plasmática, podendo resultar em acúmulo de cafeína no plasma quando produtos contendo cafeína são consumidos ao tomar norfloxacin.

A administração concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) com quinolona, incluindo norfloxacin, pode aumentar o risco de estimulação do SNC e convulsões. Assim sendo, norfloxacin deve ser usado com cautela em indivíduos que recebem AINE concomitantemente. Dados em animais mostram que as quinolonas, em combinação com fenbufeno, podem levar a convulsões, portanto a administração concomitante de quinolonas e fenbufeno deve ser evitada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: comprimido circular, liso e branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O norfloxacin deve ser ingerido com um copo de água, no mínimo uma hora antes ou duas horas depois das refeições ou da ingestão de leite. Polivitamínicos, outros produtos contendo ferro ou zinco, antiácidos contendo magnésio e alumínio, sucralfato ou didanosina (em comprimidos mastigáveis tamponados ou em pó pediátrico para solução oral) devem ser tomados somente duas horas depois da administração de norfloxacin.

Deve-se testar a sensibilidade do agente causal a norfloxacin, entretanto a terapia pode ser iniciada antes dos resultados do antibiograma.

Tratamento:

DIAGNÓSTICO	POSOLOGIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO
Infecção do trato urinário	400 mg 12/12 h	7 – 10 dias
Cistite aguda não complicada	400 mg 12/12 h	3 – 7 dias
Infecção do trato urinário crônica recidivante *	400 mg 12/12 h	até 12 semanas **
Gastroenterite bacteriana aguda	400 mg 12/12 h	5 dias
Uretrite, faringite, proctite ou cervicitegonocócica agudas	800 mg	dose única
Febre tifoide	400 mg 8/8 h	14 dias

* Se for obtida supressão adequada nas primeiras 4 semanas de tratamento, a dose de norfloxacin pode ser reduzida para 400 mg ao dia.

** O tratamento com duração de 4 semanas tem se mostrado bastante eficaz nos casos de prostatite crônica.

Profilaxia:

DIAGNÓSTICO	POSOLOGIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO
Sepse decorrente de neutropenia	400 mg 8/8 h	Enquanto a neutropenia se mantiver *
Gastroenterite bacteriana	400 mg/dia	Iniciar 24h antes da chegada e continuar 48h após a saída de áreas endêmicas

* Até o momento, não há dados disponíveis para recomendar o tratamento por mais de 8 semanas.

Insuficiência renal

O norfloxacin é adequado para o tratamento de pacientes com insuficiência renal. Em estudos envolvendo pacientes com depuração plasmática de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m², mas que não requeriam hemodiálise, a meia-vida plasmática de norfloxacin foi de aproximadamente 8 horas. Estudos clínicos não mostraram diferenças na meia-vida média de norfloxacin em pacientes com depuração plasmática de creatinina inferior a 10 mL/min/1,73m² em comparação com aqueles com depuração plasmática de 10-30 mL/min/1,73m². Portanto, para esses pacientes, a dose recomendada é de 1 comprimido de 400 mg uma vez ao dia. Nessa posologia, as concentrações nos fluidos e tecidos corporais apropriados excedem as CIMs da maioria dos patógenos sensíveis ao norfloxacin. Não há dados suficientes para recomendar uma posologia para tratamento de gonorreia em pacientes com depuração plasmática de creatinina de 30 mL/min/1,73 m² ou menos. O norfloxacin não foi estudado em pacientes com febre tifoide com depuração plasmática de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m².

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O norfloxacin é geralmente bem tolerado. Nos estudos clínicos, o norfloxacin foi avaliado quanto à segurança em aproximadamente 2.900 indivíduos.

As seguintes reações adversas foram relatadas nos estudos clínicos ou durante a experiência pós-comercialização:

Comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) e desconhecidos (não podem ser estimados pelos dados disponíveis).

Infecções e infestações:

Incomum: candidíase vaginal.

Distúrbios do sangue e sistema linfático:

Incomum: eosinofilia, leucopenia, neutropenia.

Raro: trombocitopenia.

Muito raro: anemia hemolítica, algumas vezes associada à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, agranulocitose.

Distúrbios do sistema imune:

Muito raro: hipersensibilidade, anafilaxia.

Distúrbios metabólicos e nutricionais:

Incomum: anorexia.

Raro: hiperglicemia, hipoglicemia.

Distúrbios psiquiátricos:

Incomum: depressão (até comportamentos de autoagressão, como ideação suicida e tentativas de suicídio ou suicídio), distúrbios do sono, nervosismo, ansiedade/estado de ansiedade.

Raro: agitação, insônia, pesadelos, desorientação, nervosismo, irritabilidade, ansiedade, euforia, alucinação, confusão distúrbios psíquicos (até comportamentos de autoagressão, como ideação suicida e tentativas de suicídio ou suicídio), pensamentos paranoicos.

Distúrbios do sistema nervoso:

Incomum: cefaleia, tontura, parestesia, distúrbio somatossensorial, disgeusia, gosto amargo, convulsões. hipoestesia, disgeusia.

Raro: tremores, polineuropatia, síndrome de Guillain-Barré, convulsões, mioclonia, exacerbação de miastenia grave.

Muito raro: neuropatia periférica dos sistemas sensoriais ou sensório-motores.

Distúrbios oculares:

Raro: epífora, distúrbios visuais.

Desconhecido: descolamento de retina.

Distúrbios do ouvido e labirinto:

Raro: zumbido.

Muito raro: perda de audição.

Distúrbios Cardíacos:

Desconhecido: arritmia ventricular e torsades de pointes (notificadas principalmente em paciente com fatores de risco para um intervalo QT prolongado), prolongamento do ECG QT.

Distúrbios vasculares: Muito raro: petéquias, hematoma, pápulas com vasculite.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

Raro: dispneia.

Distúrbios gastrintestinais:

Comum: náuseas.

Incomum: diarreia, dor abdominal/cólicas abdominais, azia, vômitos, boca seca, flatulência, dispepsia, disfagia, obstipação, indigestão, dor pélvica.

Muito raro: pancreatite, colite pseudomembranosa.

Distúrbios hepatobiliares:

Raro: icterícia.

Muito raro: hepatite, icterícia colestática.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

Incomum: erupção cutânea, prurido, urticária.

Raro: fotossensibilidade.

Muito raro: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, angioedema.

Desconhecido: vasculite leucocitoclástica, erupção cutânea causada por medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

Raro: artralgia, mialgia, artrite.

Muito raro: tendinite, ruptura de tendão, espasmos musculares.

Desconhecido: inchaço nas articulações.

Distúrbios renais e urinários:

Comum: creatinina sérica elevada

Raro: nefrite intersticial, insuficiência renal.

Investigações:

Comum: elevação de ALT (TGP), elevação de AST (TGO), fosfatase alcalina elevada e LDH.

Muito raro: creatina quinase (CK) elevada.

Lesão, envenenamento e complicações de procedimentos:

Muito raro: ruptura de tendão.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência relativamente a superdose. No caso de uma superdose aguda recente, o estômago deve ser esvaziado através de vômito ou lavagem, o paciente cuidadosamente monitorado e tratado sintomaticamente. No caso de uma superdose aguda recente, o paciente deve ser aconselhado a tomar bebidas contendo soluções para transformar o norfloxacino em um complexo de cálcio que é absorvido muito mal do trato gastrointestinal. A hidratação apropriada deve ser mantida. Cristalúria foi observada em alguns pacientes que receberam altas doses de norfloxacino. Esses pacientes devem beber o suficiente para manter a hidratação adequada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0571.0116

Registrado e produzido por: Belfar Ltda.

CNPJ: 18.324.343/0001-77

Rua Alair Marques Rodrigues, nº 516, Belo Horizonte (MG) – CEP 31.560-220

SAC: 0800 031 0055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela ANVISA em 09/08/2021.



Anexo B**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/03/2024	Gerado no momento do peticionamento.	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Inclusão inicial de Texto de Bula	VPS	400 MG COM REV CT STR X 6 400 MG COM REV CT STR X 14