

FLOXIMED[®]

norfloxacin

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Comprimidos Revestidos

400mg

FLOXIMED®

norfloxacin

“MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA”

comprimido revestido

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Nome Genérico:**

norfloxacin

Forma Farmacêutica e Apresentações:

Comprimido revestido de 400 mg em embalagem hospitalar com 420 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****Composição:**

Cada comprimido revestido contém 400 mg norfloxacin.

Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, lactose monohidratada, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e água purificada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1- INDICAÇÕES**

Floximed® 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 a Floximed®.
- 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 Floximed®.

Profilaxia

- Sepses em pacientes com neutropenia intensa*. Floximed® suprime a flora intestinal endógena aeróbia, o que pode causar sepse em pacientes neutropênicos (por exemplo: pacientes com leucemia que estão sendo submetidos a 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 norfloxacin 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 norfloxacin 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 norfloxacin 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 norfloxacin, 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 mg (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

Floximed® 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 µg/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 norfloxacin 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 Floximed® 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 à 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 Floximed® não é afetada pelo pH da urina.

A ligação a proteínas é menor que 15%.

MICROBIOLOGIA

Floximed® 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.

Floximed® inibe a síntese do ácido desoxirribonucleico bacteriano e é bactericida. Três eventos específicos foram atribuídos a Floximed® 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 micro-organismos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., enterococos e *Stafilococcus aureus* resistente à meticilina. Por causa de sua estrutura específica, Floximed® geralmente é ativo contra organismos resistentes a outros ácidos orgânicos, tais como ácido nalidíxico, oxolínico e pipemídico, cinoxacinó e flumequina. Micro-organismos resistentes ao norfloxacinó “in vitro” são também resistentes a esses ácidos orgânicos. Estudos preliminares indicam que micro-organismos 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 Floximed® demonstrou forte correlação entre os resultados dos testes de sensibilidade conduzidos “in vitro” e a eficácia clínica e bacteriológica do agente em seres humanos.

Floximed® 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 meticilina), *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, Floximed® é ativo contra *Bacillus cereus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus influenzae* e *Haemophilus ducreyi*.

Floximed® 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 norfloxacin 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 norfloxacin 400 mg. A administração de norfloxacin 400 mg comprimidos é contraindicada para pacientes com anúria. A substância norfloxacin 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 Floximed® 400 mg não deve ser utilizado por crianças com menos de 18 anos. A segurança e eficácia de Floximed® 400 mg comprimidos não foram documentados em crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Convulsões em pacientes que receberam Floximed® foram relatadas raramente.

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

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecação da aorta, particularmente em pacientes idosos, e de regurgitação valvar aórtica e mitral, após a ingestão de fluoroquinolonas. Foram relatados casos de aneurisma e dissecação 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 dissecação 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 corticosteroides 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 dispneia aguda, novo aparecimento de palpitações cardíacas ou desenvolvimento de edema do abdômen ou extremidades inferiores.

Não é recomendado o uso de norfloxacinolona para o tratamento da pielonefrite aguda ou crônica, caso gerido existam alternativas terapêuticas. O comprimido de Floximed® 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 Floximed® 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 Floximed® 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 Floximed® 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, artralgias, e efeitos no sistema nervoso central e periférico. A exemplo do que ocorre com outras quinolonas, tendinite e/ou ruptura de tendão, artralgias e efeitos nos sistemas nervosos periférico e central.

Os sintomas podem ocorrer poucas horas depois de tomar o comprimido de Floximed® 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 Floximed® 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 Floximed® 400 mg deve ser descontinuado e devem ser iniciadas ações apropriadas.

Aconselha-se precaução quanto à utilização do comprimido de Floximed® 400 mg em pacientes com psicoses ou antecedentes de perturbações psiquiátricas.

Tendinites e rupturas de tendões

Se o paciente apresentar sintomas de tendinite e/ou ruptura de tendão, artralgia, norfloxacinolona 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 norfloxacinolona (vide "**Reações Adversas**").

Distúrbios musculoesqueléticos

Quinolonas, incluindo norfloxacinolona, 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 norfloxacinolona, 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 diminuída devido a distúrbios de homeostase electrolítica não corrigidos (por exemplo, hipocaliemia, hipomagnesemia), síndrome congénita 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 hidroelectrolítico 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 Floximed® 400 mg. Se ocorrer fotosensibilidade, a terapia deve ser descontinuada.

Neuropatia periférica

Casos de polineuropatias sensitivas ou sensorimotoras que podem ser acompanhadas por parestesia, hipoestesia, disestesia ou sensação de fraqueza foram relatados em pacientes tratados com fluoroquinolonas, incluindo o comprimido de Floximed® 400 mg. Essas formas de neuropatias podem se manifestar rapidamente. Os pacientes tratados com Floximed® 400 mg comprimidos devem ser instruídos a interromper o tratamento caso ocorram sintomas neuropáticos como dor, ardor, formigueliro, dormência ou fraqueza e contactarem 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 Floximed® 400 mg (ver "**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 Floximed® em grávidas não foi estabelecida e, consequentemente, os benefícios do tratamento com Floximed® devem ser pesados contra os possíveis riscos. Floximed® 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 Floximed® 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 norfloxacino no leite humano; entretanto, como a dose estudada foi baixa e muitas medicações são secretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando Floximed® for administrado a nutrízes. O comprimido de Floximed® 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 Floximed® é contraindicado para menores de 18 anos.

Insuficiência renal

Floximed® pode ser usado em pacientes com insuficiência renal; entretanto, como Floximed® é excretado principalmente pelos rins, seus níveis urinários podem ser significativamente comprometidos em casos de disfunção renal grave (veja “**Posologia e Modo de Usar**”).

Alteração na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

As quinolonas, incluindo o norfloxacino, 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 norfloxacino 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 norfloxacino, 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 norfloxacino, 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 norfloxacino, 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 norfloxacino, 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 norfloxacino, pois esses medicamentos podem interferir na absorção e resultar em níveis mais baixos de norfloxacino no plasma e na urina.

Algumas quinolonas, incluindo o norfloxacino, 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 norfloxacino.

A administração concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) com quinolona, incluindo norfloxacino, pode aumentar o risco de estimulação do SNC e convulsões. Assim sendo, Floximed® 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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

Aspecto Físico:

Comprimido revestido, oblongo, não sulcado, de cor branca, isento de material estranho.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

Floximed® 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 Floximed®.

Deve-se testar a sensibilidade do agente causal a Floximed®, 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 cervicite gonocócica 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 Floximed® 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

Floximed® 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 Floximed® foi de aproximadamente 8 horas.

Estudos clínicos não mostraram diferenças na meia-vida média de Floximed® 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.

Floximed® 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

Floximed® é geralmente bem tolerado. Nos estudos clínicos, Floximed® 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 sensorio-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 no 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.

III- DIZERES LEGAIS

M.S. nº. 1.0917.0045

Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº. 10.681

Registrado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Rua Fernando Lamarca, 255, sala 201 – Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG

CNPJ: 17.875.154/0001-20

Fabricado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Rua Fernando Lamarca, 255 – Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG

CNPJ: 17.875.154/0003-91 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

www.medquimica.com

sac@medquimica.com

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/10/2013	0828702/13-3	(10457) Medicamento Similar – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14 - 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 420
20/02/2015	0156658/15-0	(10756) – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade.	NA	NA	NA	NA	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14 - 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 420
08/04/2015	0306371/15-2	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14 - 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 420
23/11/2016	2519401/16-1	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14 - 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 420

12/09/2017	1945065/17-6	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE 4- O que devo saber antes de usar esse medicamento? 6- Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14 - 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 420
18/01/2019	0054673/19-9	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	ADVERTÊNCIA/ PRECAUÇÃO (cumprimento ao Ofício Nº 1123778183/2018 DE 28/11/2018 ANVISA) III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14 - 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 420
03/05/2019	0395766/19-7	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE 4- O que devo saber antes de usar esse medicamento? 8- Quais os males que este medicamento pode me causar? 9- O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 4- Contraindicações 5. Advertências e precauções 9- Reações adversas	VP/VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14 - 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 420
15/03/2021	O expediente será gerado após o protocolo desta petição	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de	NA	NA	NA	NA	II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE 4- O que devo saber antes de usar esse medicamento? 8- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14 - 400 MG COM REV CT BL AL

		Texto de Bula – RDC 60/12					II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 4- Contraindicações 5. Advertências e precauções III – DIZERES LEGAIS		PLAS INC X 420
--	--	------------------------------	--	--	--	--	--	--	----------------