

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

UROFLOX, 400 mg, comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 400 mg de norfloxacina como substância activa.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cistite aguda não complicada. Na cistite aguda não complicada, Uroflox deve ser usado apenas quando é considerado inadequado o uso de outros agentes antibacterianos normalmente recomendados para o tratamento destas infeções.

Prostatite bacteriana

Epididimorquite, incluindo casos devidos a *Neisseria gonorrhoeae* sensível

Uretrite, incluindo casos devidos a *Neisseria gonorrhoeae* sensível

Infeções do trato urinário complicadas (exceto pielonefrite complicada)

Cistite aguda complicada

Infeções do trato gastrointestinal (ex. diarreia do viajante)

Uretrite e cervicite gonocócica devidas a *Neisseria gonorrhoeae* sensível

Febre tifoide

Profilaxia de infeções bacterianas em doentes neutropénicos

Devem ser consideradas as diretrizes oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Salvo indicação médica em contrário, a dose média nas infeções urinárias para o adulto é de 400 mg duas vezes ao dia. Na profilaxia de infeções em doentes neutropénicos, a dose a administrar deve ser aumentada (até um comprimido de 8 em 8 horas, durante 8 semanas, se necessário).

Nas infeções do trato gastrointestinal 400 mg de 12 em 12 horas ou 8 em 8 horas.

Os doentes com insuficiência renal que apresentem uma depuração de creatinina inferior a 30 ml/min devem tomar uma dose menor ou alargar os intervalos entre as doses.

A duração do tratamento varia com o tipo de infeção. Em qualquer caso, como regra geral, o tratamento deve manter-se ainda 2 ou 3 dias após o desaparecimento dos sintomas. No entanto, para evitar as recidivas, deve prolongar-se o tratamento pelo menos durante 7-10 dias.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à norfloxacin, a qualquer um dos excipientes do UROFLOX ou a outros agentes quinolónicos.

Não deve ser administrado a crianças.

História de lesões tendinosas induzidas por quinolonas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O uso de norfloxacin deverá ser evitada em doentes que tenham tido reacções adversas graves no passado ao utilizar medicamentos que contêm quinolona ou fluoroquinolona (ver secção 4.8). O tratamento destes doentes com norfloxacin só deverá ser iniciado na ausência de opções de tratamento alternativas e após uma avaliação cuidadosa do benefício/risco (ver também secção 4.3).

Deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de crises convulsivas. A norfloxacin pode originar efeitos laterais ao nível do SNC (ex. vertigens). A ocorrência destes efeitos é rara.

Deve ser evitada a exposição solar excessiva durante o tratamento, pela possibilidade de ocorrência de fototoxicidade.

Neuropatia periférica

Foram notificados casos de polineuropatia sensorial ou sensorio motora que resultaram em parestesias, hipoestesias, disestesias ou fraqueza em doentes aos quais foram administradas quinolonas, incluindo fluoroquinolonas. Os doentes em tratamento com norfloxacin devem ser aconselhados a informar previamente o seu médico antes de continuar o tratamento, no caso de desenvolverem sintomas de neuropatia tais como dor, sensação de ardor, formigueiro, adormecimento ou fraqueza de modo a prevenir o desenvolvimento de uma situação potencialmente irreversível (ver secção 4.8).

Tendinite e rutura de tendão

Poderá ocorrer tendinite e rutura de tendão (entre outros, mas especialmente, o tendão de Aquiles), por vezes bilateral, logo nas 48 horas após o início do tratamento com quinolonas e fluoroquinolonas e a sua ocorrência foi notificada até vários meses após a descontinuação do tratamento. O risco de tendinite e rutura de tendão é maior em doentes mais idosos, doentes com compromisso renal, doentes com transplantes de órgãos sólidos e doentes tratados concomitantemente com corticosteroides. Portanto, deve ser evitada a utilização concomitante de corticosteroides.

Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, edema doloroso, inflamação), deverá ser descontinuado o tratamento com norfloxacin e considerado um tratamento alternativo. O(s) membro(s) afetado(s) deverá(ão) ser devidamente tratado(s) (por exemplo, por imobilização). Não deverão ser utilizados corticosteroides se ocorrerem sinais de tendinopatia.

Aneurisma e dissecção da aorta, e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta, particularmente nos doentes idosos, e de regurgitação da válvula mitral e aórtica após a toma de fluoroquinolonas. Foram notificados casos de aneurisma e dissecção da aorta, por vezes complicados por rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (ver secção 4.8).

Portanto, as fluoroquinolonas devem ser utilizadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em doentes com história familiar positiva de aneurisma ou doença congénita das válvulas cardíacas, ou em doentes diagnosticados com aneurisma aórtico pré-existente e/ou dissecção aórtica ou doença das válvulas cardíacas, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes

- para ambos aneurisma e dissecção da aorta e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (por ex., doenças do tecido conjuntivo, tais como síndrome de Marfan ou síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, doença de Behçet, hipertensão, artrite reumatoide) ou adicionalmente

- para aneurisma e dissecção da aorta (por ex., vasculopatias, tais como arterite de Takayasu ou arterite de células gigantes, ou aterosclerose conhecida, ou síndrome de Sjögren) ou adicionalmente

- para regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (por ex., endocardite infecciosa).

O risco de aneurisma e dissecção da aorta, e a sua rutura, pode também estar aumentado em doentes tratados concomitantemente com corticosteroides sistémicos.

Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico num departamento de emergência.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos em caso de dispnéia aguda, novo aparecimento de palpitações cardíacas ou desenvolvimento de edema do abdómen ou das extremidades inferiores.

Prolongamento do intervalo QT

Deve-se ter precaução quando se usam fluoroquinolonas, incluindo norfloxacina, em doentes com factores de risco conhecidos por prolongar o intervalo QT, tais como:

- síndrome do QT longo congénito
- uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ex. anti-arrítmicos de classe I e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos ou antipsicóticos)
- alterações electrolíticas não corrigidas (ex. hipocalémia, hipomagnesémia)
- doença cardíaca (ex. insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, bradicardia)

Idosos e mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT. Como tal, deve ter-se precaução quando se usam fluoroquinolonas, incluindo Uroflox, nestas populações.

(ver secções 4.5, 4.8 e 4.9)

Alterações da visão

Se verificar qualquer alteração na visão ou outras perturbações oculares, deve encaminhar imediatamente o doente para uma consulta de oftalmologia.

Reações adversas medicamentosas graves, prolongadas, incapacitantes e potencialmente irreversíveis

Foram notificados casos muito raros de reações adversas medicamentosas graves prolongadas (que persistem meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis que afetam sistemas de órgãos diferentes, por vezes múltiplos (musculoesquelético, nervoso, psiquiátrico e sensorial) em doentes tratados quinolonas e fluoroquinolonas, independentemente da sua idade e de fatores de risco preexistentes. A norfloxacina deve ser descontinuada imediatamente aos primeiros sinais ou sintomas de qualquer reação adversa grave e os doentes deverão ser aconselhados a contactar o seu médico para aconselhamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os antiácidos e o sucralfato formam complexos insolúveis com a norfloxacina, devendo-se evitar a administração simultânea destes fármacos. Se o doente necessita de fazer antiácidos ou sucralfato deve fazer-se um intervalo de 2 a 3 horas entre a administração destes medicamentos e da norfloxacina.

Demonstrou-se antagonismo entre a norfloxacina e a nitrofurantoína.

A administração simultânea de probenecide diminui a excreção urinária da norfloxacina.

Quando se administra concomitantemente a norfloxacina com a ciclosporina há que vigiar os níveis plasmáticos deste fármaco para eventual ajuste posológico.

A norfloxacina pode aumentar o efeito do anticoagulante oral varfarina ou dos seus derivados. Quando administrados simultaneamente devem vigiar-se os testes de tempo de protrombina ou outros testes de coagulação.

A norfloxacina inibe o CYP1A2 o que pode determinar o aumento das concentrações séricas de outras substâncias administradas concomitantemente e também metabolizadas por esta enzima (ex. teofilina, clozapina, tacrina, ropinirol, tizanidina). Os doentes que tomam estas substâncias concomitantemente com a norfloxacina deverão ser cuidadosamente vigiados relativamente aos sinais clínicos de sobredosagem, podendo revelar-se necessária a monitorização sérica, especialmente no caso da teofilina.

Norfloxacina, tal como outras fluoroquinolonas, deve ser utilizada com precaução em doentes que usem concomitantemente outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ex. anti-arrítmicos de classe I e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Foi encontrada norfloxacina no sangue do cordão umbilical e no líquido amniótico.

Quando se administraram doses de 200 mg a mães que amamentam não se encontrou norfloxacina no leite materno. No entanto, e porque a dose estudada foi pequena, há que ser prudente quando se administra norfloxacina a mães durante o aleitamento.

Na mulher grávida ou a amamentar devem ponderar-se os potenciais benefícios em relação aos possíveis riscos, porque está demonstrado que a norfloxacina provoca artropatia em animais jovens.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, excepto em casos raros em que ocorram efeitos adversos ao nível do SNC (ex. vertigens).

4.8 Efeitos indesejáveis

Descrevem-se seguidamente os efeitos indesejáveis observados na experiência clínica, classificados por incidência e classes de sistemas de órgãos.

Os efeitos indesejáveis estão classificados pela frequência, usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raro	Leucopenia Eosinofilia Trombocitopenia
Doenças do sistema nervoso*	Raro	Cefaleias
Afecções do ouvido e do labirinto*	Raro	Vertigens
Cardiopatias**	Desconhecido	Arritmia ventricular e torsades de pointes (notificadas predominantemente em doentes com factores de risco para prolongamento do intervalo QT) Intervalo QT prolongado no ECG (ver secções 4.4 e 4.9)
Doenças gastrointestinais	Raro	Náuseas Dispepsia
Afecções hepatobiliares	Muito raro	Hepatite citolítica Hepatite colestática
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raro	Reacções cutâneas
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos*	Raro	Lesão do tendão de Aquiles, com tendinite, podendo levar à rotura do mesmo.
Doenças Renais e Urinárias	Muito Raro	Síndrome nefrótico Insuficiência renal aguda
Exames complementares de diagnóstico	Muito raro	Aumento das transaminases (AST e ALT) Aumento da fosfatase alcalina Aumento da desidrogenase láctica (DHL) Aumento da bilirrubinemia

*Foram notificados casos muito raros de reacções adversas medicamentosas graves, prolongadas (que persistem meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis, que afetam várias, por vezes múltiplas, classes de sistemas de órgãos e sentidos (incluindo reacções como tendinite, rutura de tendão, artralgia, dor nas extremidades, perturbações da marcha, neuropatias associadas a parestesia, depressão, fadiga, perda de memória, distúrbios do sono e diminuição da audição, visão, paladar e olfato), em associação com o uso de quinolonas e fluoroquinolonas, em alguns casos independentemente de factores de risco preexistentes (ver Secção 4.4).

** Foram notificados casos de aneurisma e dissecação da aorta, por vezes complicados por rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem. No entanto, uma dose excessiva de norfloxacinina pode provocar sintomas de excitação central (inclusivamente convulsões), Os sintomas de irritação gastrointestinal podem ser intensos.

Não há antídoto específico. No caso de sobredosagem deve ser instituído tratamento sintomático. Pode fazer-se lavagem gástrica. Em todos os casos deve fazer-se hidratação intensa, dado que a ingestão de doses altas de norfloxacinina pode causar cristalúria. Deve efectuar-se monitorização por ECG devido à possibilidade de prolongamento do intervalo QT.

O fármaco não é removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.10 - Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Quinolonas.

Código ATC: J01MA06

Actividade antibacteriana

Embora possa provocar alguns efeitos indesejáveis, a norfloxacinina é desprovida de actividade farmacodinâmica sobre o organismo. A sua acção terapêutica traduz-se por um intenso efeito antibacteriano.

O efeito antibacteriano é de tipo bactericida e deve-se essencialmente à inibição da subunidade A da enzima ADN-girase, uma topoisomerase do tipo II. Geralmente a norfloxacinina é activa contra uma grande variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas aeróbias. A resistência cruzada com outros antibióticos é frequentemente baixa. As estirpes resistentes ao ácido nalidíxico permanecem sensíveis à norfloxacinina.

A concentração inibitória mínima (CIM) para 90% das estirpes de *Escherichia coli* varia entre 0,03-1 µg/ml. A norfloxacinina é activa contra a maioria das Enterobactereaceae e outros

bacilos Gram-negativos. A norfloxacina é muito activa contra *Neisseria gonorrhoeae* sensíveis ou resistentes às penicilinas (0,125 µg/ml).

Os estafilococos, incluindo os *S. aureus* meticilino-resistentes, os *S. saprophyticus* e outros estafilococos coagulase-negativos, são sensíveis à norfloxacina. Ao contrário, os enterococos e os do grupo D são frequentemente resistentes. A actividade da norfloxacina contra bactérias anaeróbias geralmente é pouco intensa; exceptuando o *Bacteroides ureolyticus*, *Clostridium perfringens* e algumas espécies de Eubacterias, a maioria dos anaeróbios são resistentes.

As CIM são muito semelhantes às CBM (concentrações bactericidas mínimas) e usualmente não são afectadas pelo tamanho do inóculo. Com pH baixo, a actividade da norfloxacina é levemente reduzida, mas isso não tem implicação clínica porque, mesmo com urina muito ácida, as concentrações urinárias de norfloxacina são sempre muito mais altas do que as necessárias para inibir o crescimento e matar as bactérias patogénicas

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A absorção gastrointestinal da norfloxacina faz-se rapidamente.

A absorção é de, pelo menos, 30-50% em voluntários sãos; a parte não absorvida contribui para elevados níveis do fármaco no lúmen intestinal.

A concentração sérica máxima é de 2,4 µg/ml e é alcançada aproximadamente 1-2 horas depois da administração oral de uma dose de 800 mg.

A semi-vida plasmática média é de 2,3-4 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é inferior a 15%.

As concentrações que se observam na urina, fluido e tecido prostáticos e parênquima renal são muito altas, o que contrasta com o que se observa noutros tecidos do organismo.

Foram identificados na urina 6 metabolitos da norfloxacina que apresentam actividade antimicrobiana mais baixa. A norfloxacina é eliminada por excreção biliar e renal.

O composto inalterado representa mais de 70% da norfloxacina excretada na urina. A excreção renal faz-se por filtração glomerular e secreção tubular.

Os parâmetros farmacocinéticos conhecidos nos animais e no homem são os necessários para uma correcta utilização clínica do fármaco.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda da norfloxacina é baixa; a DL50 para os ratos é superior a 4.000 mg/kg por via oral. A DL50 de cada um dos 6 metabolitos conhecidos da norfloxacina é maior do que 2.000 mg/kg.

A toxicidade crónica foi estudada em várias espécies animais, o único efeito indesejável ocorrido nalguns animais foi cristalúria.

A toxicidade durante a gravidez foi estudada tendo-se constatado artropatia e claudicação nos animais imaturos, dias após o início do tratamento, que desapareceu em 8 semanas.

No entanto, e porque a claudicação foi originada por erosão da cartilagem articular nalguns animais afectados é, assim, prudente limitar o uso de fluoroquinolonas aos adultos.

Não se observaram efeitos teratogénicos em macacos com doses diárias de 200 ou 300 mg/kg de norfloxacina.

Toxicidade peri e pós-natal: não se observou nenhum efeito prejudicial sobre a gestação nem sobre a descendência, com doses altíssimas.

Não se observaram efeitos sobre a fertilidade em nenhuma das espécies animais estudadas.

Potencial mutagénico: fizeram-se diversas provas e todas foram negativas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina 102, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, hipromelose; dióxido de titânio (E171), Macrogol 4000, Macrogol 6000 e dimeticone.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister Alu/OPA/PVC-Alu contendo 2 ou 4 comprimidos revestidos por película, em embalagens de 2, 8 ou 16 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bial - Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4549093 - 2 comprimidos revestidos, 400 mg, blister de Alu/OPA/PVC-Alu.

N.º de registo: 4549192 - 8 comprimidos revestidos, 400 mg, blister de Alu/OPA/PVC-Alu.

N.º de registo: 4549291 - 16 comprimidos revestidos, 400 mg, blister de Alu/OPA/PVC-Alu.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 9 de dezembro de 1985
Data da última renovação: 7 de junho de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO