

RESPEXIL[®]

(norfloxacin), MSD

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

RESPEXIL[®] é apresentado em caixas com 6 e 14 comprimidos de 400 mg.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

Norfloxacin. 400 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, água purificada, cera de carnaúba.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Este medicamento deve ser conservado dentro da embalagem original, em temperatura ambiente, protegido da luz e da umidade.

Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto. **NUNCA USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.**

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Como ocorre com todos os medicamentos antibacterianos, pode-se não obter alívio imediato dos sintomas.

Não interrompa o tratamento e siga o esquema posológico recomendado pelo seu médico. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Reações Adversas - RESPEXIL[®] geralmente é bem tolerado. Podem ocorrer, ocasionalmente, pequenos distúrbios gastrintestinais e também dor de cabeça, tontura e leves reações na pele. Se ocorrer alguma sensação ou sintoma incomum, um médico deve ser imediatamente informado.

Contra indicações - Gravidez - A segurança do uso de RESPEXIL[®] em grávidas não foi estabelecida e, conseqüentemente, os benefícios do tratamento com RESPEXIL[®] devem ser pesados contra os riscos potenciais. Amamentação - Deve-se ter cautela quando RESPEXIL[®] for administrado a nutrizes.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

RESPEXIL[®] é um ácido-quinolínico-carboxílico com ação antibacteriana e de administração oral.

MICROBIOLOGIA

RESPEXIL[®] tem amplo espectro de atividade bacteriana contra patógenos aeróbios Gram-positivos e Gram-negativos. O átomo de flúor na posição 6 proporciona potência superior contra organismos Gram-negativos, e o núcleo piperazínico na posição 7 é responsável pela atividade antipseudomonas.

RESPEXIL[®] inibe a síntese de ácido desoxirribonucléico bacteriano e é bactericida. Em nível molecular, três eventos específicos foram atribuídos a RESPEXIL[®] em células de *Escherichia coli*.

1) Inibição de girase do DNA, que catalisa a reação de superespiralismo do DNA, ATP-dependente.

2) Inibição do relaxamento de DNA superespiralado.

3) Promoção de ruptura do DNA de cadeia dupla.

A resistência ao norfloxacinol devido à mutação espontânea é uma ocorrência rara (varia de 10^{-9} a 10^{-12}). Houve desenvolvimento de resistência durante a terapia com norfloxacinol em menos de 1% dos pacientes tratados.

Os organismos para os quais o desenvolvimento de resistência foi maior são: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, Enterococos, *Stafilococcus aureus* metacilina resistente.

Por causa de sua estrutura específica, RESPEXIL[®] geralmente é ativo contra organismos resistentes ao ácido nalidíxico, oxolínico e pipemídico, cinoxacinol e flumequina. Organismos resistentes ao norfloxacinol *in vitro* são também resistentes a estes ácidos orgânicos. Estudos preliminares indicam que organismos resistentes ao norfloxacinol também o são, em geral, ao perfloxacinol, ofloxacinol, ciprofloxacino e enoxacinol.

Não há reistência cruzada entre norfloxacino e outros agentes antimicrobianos de estrutura diferente, tais como penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina, macrolídios, aminociclitolis, sulfonamidas, 2,4-diaminopirimidinas e combinações (por exemplo, cotrimoxazol).

A análise da experiência clínica global com RESPEXIL[®] demonstra alta correlação entre os resultados dos testes de sensibilidade conduzidos *in vitro* e a eficácia clínica e bacteriológica do agente em seres humanos.

RESPEXIL[®] é ativo *in vitro* contra as seguintes bactérias encontradas em infecções do trato urinário:

Enterobacteriaceae: *Citrobacter* spp. ; *Citrobacter diversus*; *Citrobacter freundii*; *Edwardsiella tarda*; *Enterobacter* spp.; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter agglomerans*; *Enterobacter cloacae*; *Escherichia coli*; *Hafnia alvei*; *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*; *Pseudomonas stutzeri*.

Outras: *Flavobacterium* spp.

Cocos Gram-positivos: *Enterococcus faecalis*; Estreptococos do grupo G; *Staphylococcus* spp.; *Staphylococcus* Coag. negativo; *Staphylococcus aureus* (incluindo os produtores de penicilinas e a maioria das cepas metilicilino-resistentes); *Staphylococcus epidermidis*; *Staphylococcus saprophyticus*; *Streptococcus agalactiae*; Estreptococos do grupo viridans.

RESPEXIL[®] é ativo contra as seguintes bactérias associadas com gastroenterite aguda; *Aeromonas hydrophila*; *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*; *Escherichia coli* enteroxigênica; *Plesiomonas shigelloides*; *Salmonella* spp.; *Salmonella typhi*; *Shigella boydii*; *Shigella flexneri*; *Shigella sonnei*; *Shigella* spp.; *Shigella dysenteriae*; *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahemolyticus*; *Yersinia enterocolitica*.

Além destas, RESPEXIL[®] é ativo contra: *Bacillus cereus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* e *Haemophilus influenzae* e *Haemophilus ducreyi*.

RESPEXIL[®] não é ativo contra anaeróbios, incluindo *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. e *Clostridium* spp.; exceto *C. perfringens*.

INDICAÇÕES

RESPEXIL[®] é um agente bactericida de amplo espectro indicado para:

Tratamento de:

- Infecções do trato urinário altas ou baixas, complicadas ou não, agudas ou crônicas. 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 RESPEXIL®.

- Gastroenterites agudas bacterianas causadas por germes sensíveis.

- Uretrite, faringite, proctite ou cervicite gonocócicas causadas por cepas de *Neisseria gonorrhoeae* produtoras ou não de penicilinase.

- Febre tifóide

Infecções causadas por organismos multiresistentes têm sido tratadas com sucesso com doses usuais de RESPEXIL®.

Profilaxia de:

- Sepses em pacientes com neutropenia intensa. RESPEXIL® suprime a flora aeróbia endógena do intestino, que pode causar sepse em pacientes com neutropenia (por exemplo, pacientes com leucemia que recebem quimioterapia).

- Gastroenterite bacteriana.

- Neutropenia intensa foi definida, em estudos clínicos, como contagem de neutrófilos < 100/mm³ por uma semana ou mais.

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

Assim como para outros ácidos orgânicos, RESPEXIL® deve ser usado com cautela em indivíduos com história de convulsões ou de fatores que sabidamente predispõem a convulsões. Raramente têm sido relatadas convulsões em pacientes recebendo RESPEXIL®, contudo, ainda não foi estabelecida uma relação de causa com RESPEXIL®.

Têm sido observadas reações de fotossensibilidade em pacientes excessivamente expostos à luz do sol enquanto recebem alguns membros desta classe de drogas. Deve-se evitar muita luz e descontinuar a terapia se ocorrer fotossensibilidade.

Assim como outras quinolonas tem sido observado raramente tendinite e/ou ruptura de tendão que estão administrando RESPEXIL® concomitantemente com corticosteroide.

Se o paciente desenvolver os sintomas de tendinite e/ou ruptura de tendão, RESPEXIL[®] deve ser imediatamente descontinuado e o paciente deve ser aconselhado a procurar orientação médica apropriada.

Raramente, foram relatadas reações hemolíticas em pacientes com defeitos atuais ou latentes na atividade da 6-glicose fosfato desidrogenase que administram agentes antibacterianos quinolônicos, incluindo RESPEXIL[®] (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).

Insuficiência renal

RESPEXIL[®] pode ser usado em pacientes com insuficiência renal, entretanto, como RESPEXIL[®] é primariamente excretado pelo rim, níveis urinários podem ser significativamente comprometidos por disfunção renal severa (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

Gravidez

A segurança do uso de RESPEXIL[®] em grávidas não foi estabelecida e, conseqüentemente, os benefícios do tratamento com RESPEXIL[®] devem ser pesados contra os riscos potenciais.

RESPEXIL[®] foi detectado no sangue do cordão umbilical e no líquido amniótico.

Nutrizes

Quando foi administrada uma dose de 200 mg a mulheres nutrizes, não se detectou norfloxacino no leite humano, entretanto, como a dose estudada foi baixa e muitas drogas são excretadas no leite, deve-se ter cautela quando RESPEXIL[®] for administrado a nutrizes.

Crianças

A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas, portanto, RESPEXIL[®] não deve ser usado em crianças antes da puberdade.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A co-administração de probenecida não afeta as concentrações séricas de RESPEXIL[®], entretanto a excreção urinária da droga diminui.

Assim como para outros ácidos orgânicos antimicrobianos, foi demonstrado antagonista *in vitro* entre RESPEXIL[®] e nitrofurantoína

Foram relatados níveis plasmáticos de teofilina aumentados durante o uso concomitante de quinolonas. São raros os relatos de reações adversas relacionadas com a teofilina em terapia simultânea com norfloxacino. Portanto, a monitorização dos níveis plasmáticos de teofilina deve ser considerada e a posologia ajustada, se necessário.

Foram relatados níveis elevados de ciclosporina com o uso concomitante de norfloxacino. Portanto, os níveis séricos de ciclosporina devem ser monitorizados e os ajustes posológicos apropriados realizados, se estas drogas forem usadas simultaneamente.

Quinolonas, incluindo norfloxacino, podem potencializar os efeitos do anticoagulante oral varfarina e seus derivados. Quando estes produtos são administrados concomitantemente, o tempo de protrombina ou outros testes adequados de coagulação, devem ser rigorosamente monitorizados.

Multivitaminas, produtos contendo ferro ou zinco, antiácidos ou sucralfatos não devem ser administrados nem ao mesmo tempo nem em um intervalo inferior a duas horas da administração de norfloxacino, pois podem interferir com a absorção e resultar em níveis mais baixos de norfloxacino no plasma e na urina.

Algumas quinolonas, incluindo o norfloxacino, parecem interferir com o metabolismo da cafeína. Isso pode levar a uma redução do *clearance* da cafeína e ao prolongamento do seu tempo de meia-vida plasmática.

Dados em animais mostram que as quinolonas, em combinação com fembufeno, podem levar a convulsões. Desta forma, a administração concomitante de quinolonas e fembufeno deve ser evitada.

REAÇÕES ADVERSAS

RESPEXIL[®] é geralmente bem tolerado. A incidência geral das reações adversas, relacionados à droga, observados em estudos clínicos mundiais envolvendo 2.346 pacientes foi de aproximadamente 3%.

As reações adversas mais comuns (entre 0,1 e 3%) foram gastrintestinais, neuropsíquicos e reações cutâneas, incluindo náuseas, cefaléia, tontura, erupção cutânea, pirose, cólicas ou dor abdominal e epífora.

Em raros casos (< 0,1%) foram relatadas outras reações adversas, tais como anorexia, distúrbios do sono, depressão, ansiedade, nervosismo, irritabilidade, euforia, desorientação, alucinações, zumbido e diarreia.

Reações adversas anormais foram raramente observadas durante estudos clínicos. Entretanto, alguns tiveram incidência < 0,3%: leucopenia, eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia e elevação de ALT (TGP) e AST (TGO).

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas desde a comercialização da droga:

Reações de Hipersensibilidade

Foram relatadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, nefrite intersticial, angioedema, vasculite, urticária, artrite, mialgia e artralgia.

Pele

Fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise esfoliativa, eritema multiforme, prurido.

Gastrintestinal

Colite pseudomembranosa, pancreatite (rara), hepatite, incluindo elevação dos testes de função hepática.

Músculo-esquelético

Tendinite
Ruptura de tendão
Possível exacerbação da *Myasthenia gravis*.

Sistema Nervoso/Psiquiátrico

Polineuropatia, incluindo a síndrome de Guillain-Barré, confusão, parestesia.
Distúrbios psíquicos incluindo reações psicóticas.

Hematológico

Anemia hemolítica, algumas vezes associada com a deficiência de 6-glicose fosfato desidrogenase.

Geniturinário

Candidíase vaginal

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

RESPEXIL[®] deve ser administrado com um copo de água uma ou duas horas após as refeições ou com ingestão de leite.

Deve-se testar a sensibilidade do agente causador à RESPEXIL[®], entretanto, a terapia pode ser iniciada antes dos resultados desses testes.

Tratamento

DIAGNÓSTICO	POSOLOGIA	DURAÇÃO DE TRATAMENTO
Infecção do trato urinário	400 mg 12/12h	7 - 10 dias

Cistite aguda não-complicada	400 mg 12/12h	3 - 7 dias
Infecção do trato urinário crônica recidivante *	400 mg 12/12h	até 12 semanas**
Gastroenterite bacteriana aguda	400 mg 12/12h	5 dias
Uretrite, faringite, proctite ou cervicite gonocócica aguda	800 mg	dose única
Febre tifóide	400 mg 8/8h	14 dias

* Se for obtida supressão adequada dentro de 4 semanas de tratamento, a dose de RESPEXIL[®] pode ser reduzida para 400 mg ao dia.

** Para os casos de prostatite crônica, o tratamento por 4 semanas tem-se apresentado bastante eficaz.

Profilaxia

DIAGNÓSTICO	POSOLOGIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO
Sepse da neutropenia	400 mg 8/8h	enquanto houver a neutropenia*
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 além de 8 semanas.

Pacientes com Insuficiência Renal

RESPEXIL[®] é adequado para o tratamento de pacientes com insuficiência renal. Nos pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 30 mL por minuto/1,73 m², mas que não faziam hemodiálise, a meia-vida plasmática média de RESPEXIL[®] foi de 8 horas. Estudos clínicos não mostraram diferenças na vida média de RESPEXIL[®] em pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 10 mL/min/1,73 m², em comparação com aqueles com *clearance* entre 10 e 30 mL/min/1,73 m². Portanto, nesses casos, a dose recomendada é de 1 comprimido de 400 mg 1 vez ao dia. Nessa posologia, as concentrações nos fluídos e tecidos apropriados excedem as CIMs da maioria dos patógenos sensíveis ao norfloxacino.

Não há dados suficientes para recomendar uma posologia para o tratamento da gonorréia em pacientes com *clearance* de creatinina de 30 mL/min/1,73 m² ou menos.

RESPEXIL[®] não foi estudado em pacientes com febre tifóide, com *clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/min/1,73 m².

SUPERDOSAGEM

Não há informação específica relativa ao tratamento na superdosagem de RESPEXIL[®]. Deve-se manter hidratação adequada.

Em caso de superdosagem aguda, deve-se esvaziar o estômago por vômito ou lavagem gástrica. Observar cuidadosamente o paciente e ministrar tratamento sintomático e de apoio.

“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.
Farmacêutico Responsável: Alexandre T. Caria - CRF-SP nº 14.027
Registro MS - 1.0029.0148

Produzido e Embalado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 1.161, Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0003-04 - Indústria Brasileira

Para:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815, Sousas, Campinas/ SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Indústria Brasileira

MSD *On Line* 0800-122232
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

[®] Marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.

IPC 0296