

Anexo A

NALURIL

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Comprimido

500 mg

NALURIL

Comprimidos

500 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NALURIL

ácido nalidíxico

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos 500 mg: embalagem com 56 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Ácido nalidíxico 500 mg

Excipientes q.s.p. 1 com

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, povidona, talco e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NALURIL é indicado no tratamento das infecções urinárias e intestinais causadas por germes Gram-negativos sensíveis ao ácido nalidíxico incluindo a maioria das cepas de *Proteus spp.*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *E. coli*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O ácido nalidíxico tem eficácia comprovada nas infecções do trato urinário e pielonefrite em adultos e crianças (Cederberg et al, 1974; Harrison & Cox, 1970; Brown et al, 1971).

Ácido nalidíxico em dose baixa, com citrato de sódio, foi usado por um curto período de tempo no tratamento de infecções agudas do trato urinário inferior. Em um grupo, doses de 0,66 g de ácido nalidíxico e 4 g de citrato de sódio foram usadas a cada 8 horas durante 3 dias. Houve uma taxa de cura de 100% e uma recaída durante o período de acompanhamento de um mês. Em um segundo grupo, a combinação foi administrada a cada 12 horas por 3 a 5 dias e resultou na cura em 90% dos casos e em taxas de recorrência de 17% (Ferry et al, 1987).

O ácido nalidíxico foi superior em uma combinação de ampicilina com ácido nalidíxico em 67 pacientes com infecções do trato urinário causadas por *E. coli*. O ácido nalidíxico foi administrado em doses de 1 grama por via oral, quatro vezes ao dia, durante 14 dias. O ácido nalidíxico obteve sucesso em 18 dos 19 casos de infecção aguda do trato urinário e em 11 dos 22 casos de infecção crônica do trato urinário. A ampicilina comprovou sucesso terapêutico em 14 dos 15 casos agudos e em 9 dos 11 casos crônicos. Em um caso foi observado desenvolvimento de resistência ao ácido nalidíxico, sem casos de resistência à ampicilina. O acompanhamento em 2 a 10 meses revelaram recorrência da infecção por *E. coli* em 4 dos 22 pacientes avaliados com ampicilina e em 2 dos 31 pacientes com ácido nalidíxico (Toivonen et al, 1974).

Em outro estudo, 30 pacientes (100%) mostraram cura bacteriológica da infecção do trato urinário com um curso de tratamento de 3 dias com ácido nalidíxico enquanto 69% dos 28 pacientes em um curso de 7 dias de tratamento com ampicilina mostraram cura (Winwick & Savage, 1981).

A eficácia e segurança do ácido nalidíxico na dose de 1 g, quatro vezes ao dia, foi comparada a cefalexina 500 mg, quatro vezes ao dia, em 131 episódios de bacteriúria localizada utilizando o teste de imunofluorescência do sedimento urinário.

Pacientes com infecção na bexiga receberam tratamento durante 3 dias; aqueles com infecções renais receberam tratamento durante 14 dias. Os resultados mostraram que as taxas de cura não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento para cada medicamento usado para o tratamento. No entanto, nos grupos tratados com cefalexina ocorreram mais casos de recaída e re-infecções (Preiksaitis et al, 1981).

Ácido nalidíxico (4 g/dia) foi comparado a ácido oxolínico (1,5 g/dia) em 40 pacientes com infecções de trato urinário durante 14 dias em um estudo duplo-cego. Outro grupo de 15 pacientes recebeu norfloxacino (800 mg/dia) por 10 dias; um terceiro grupo recebeu cinoxacin (1 g/dia) por 10 dias. Um quarto grupo de pacientes foi tratado com seis semanas de terapia (ácido nalidíxico, ácido oxolínico, e cinoxacin foram administrados a 10 pacientes cada). As taxas de cura contra *E. coli*, *Klebsiella spp*, e *Proteus spp* foram de 93% para norfloxacino, 83% para cinoxacin, 80% para o ácido nalidíxico, e 70% para ácido nalidíxico para tratamentos de curta duração. Essas diferenças não foram estatisticamente significantes.

Ácido oxolínico, cinoxacin, e norfloxacino apresentam como vantagem o fato de poderem ser administrados em duas tomadas diárias. Todas os quatro medicamentos foram bem tolerados pela maior parte dos pacientes (Sabbour et al, 1984).

Cinoxacin 250 mg, quatro vezes ao dia e ácido nalidíxico 1 g, 4 vezes ao dia, foram comparados em 50 pacientes com infecções do trato urinário. Os dois tratamentos mostraram melhora semelhante. No período pós-tratamento, 4 pacientes do grupo cinoxacin mostraram re-infecção comparado a 1 paciente no grupo do ácido nalidíxico (Bucy, 1981).

Em um estudo simples-cego, 95 pacientes foram tratados aleatoriamente, por via oral, com cinoxacin 250 mg, quatro vezes ao dia ou ácido nalidíxico 1 g, quatro vezes durante 7 a 14 dias. No entanto, apenas 55 pacientes estavam disponíveis para avaliação com base nos critérios do estudo. Resposta satisfatória clínica foi observada em 93% dos pacientes que receberam uma ou outra droga (Paulson, 1982).

Foi feito um relato de 135 mulheres em idade universitária comparando sulfametoxazol-trimpotoprim e ácido nalidíxico. Os resultados mostraram taxas de cura semelhantes e incidências semelhantes de reações à droga (Iravani et al, 1981).

Cento e dez mulheres participaram de uma comparação entre cotrimoxazol e ácido nalidíxico. Os resultados foram iguais para a terapia de 3 dias com ácido nalidíxico e cotrimoxazol por 7 dias na erradicação da infecção do trato urinário inferior.

O ácido nalidíxico apresentou uma vantagem de 76,9% dos pacientes estarem assintomáticas perto do dia 4 quando comparado a 44,9% daqueles em uso de cotrimoxazol (Vogel et al, 1984).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ácido nalidíxico é um derivado naftiridínico quimicamente denominado ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo 1,8-naftiridino-3-carboxílico.

O ácido nalidíxico, inibindo a síntese do DNA pelas bactérias, tem elevada atividade antibacteriana nas infecções causadas por organismos Gram-negativos. É ativo contra a *E. coli* e contra vários tipos de *Proteus*, *Aerobacter* e *Klebsiella*. Cepas de *Pseudomonas* são geralmente resistentes à ação do fármaco ativo, mas *Salmonellas* e *Shigellas* são usualmente sensíveis.

A ação bactericida do ácido nalidíxico se manifesta independentemente do pH urinário.

A resistência cromossômica convencional ao ácido nalidíxico, mesmo quando administrado em doses terapêuticas, ocorre em aproximadamente 2 a 14% dos pacientes. No entanto, a resistência bacteriana ao ácido nalidíxico parece não ser transferível por plasmídios (fator R).

O ácido nalidíxico é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal após administração oral, parcialmente metabolizado no fígado e rapidamente eliminado através dos rins. O ácido nalidíxico livre aparece na urina, associado a um metabólito ativo, o ácido hidroxinalidíxico, o qual apresenta atividade antibacteriana semelhante à do ácido nalidíxico. Outros metabólitos incluem os conjugados glicurônicos do ácido nalidíxico e hidroxinalidíxico, bem como o derivado dicarboxílico. Os metabólitos hidroxilados representam 30% do fármaco biologicamente ativo no sangue e 85% na urina.

As concentrações séricas máximas do fármaco ativo são de aproximadamente 20 a 40 mcg/mL uma a duas horas após administração de dose de 1 g a indivíduos normais em jejum. Cerca de 93% do ácido nalidíxico e 63% do ácido hidroxinalidíxico ligam-se às proteínas plasmáticas. A meia-vida de eliminação terminal é de 6 a 7 horas. A concentração urinária máxima do fármaco ativo é em média, de aproximadamente 150mcg a 200 mcg/mL, 3 a 4 horas após a administração, com uma meia-vida de cerca de 6 horas. A alcalinização da urina aumenta a concentração urinária da droga ativa. Aproximadamente 4% do ácido nalidíxico são excretados nas fezes.

O ácido nalidíxico atravessa a placenta e pequenas quantidades são encontradas no leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NALURIL está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade manifesta ao ácido nalidíxico e compostos relacionados, bem como naqueles com histórico de crise convulsiva e em casos de porfiria.

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

NALURIL deve ser administrado com cautela aos pacientes com doença hepática, arteriosclerose cerebral grave ou deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

O tratamento deve ser interrompido em caso de sinais ou sintomas sugestivos de aumento da pressão intracraniana, de psicose ou de outras manifestações tóxicas.

Pacientes que fazem uso do ácido nalidíxico devem ser aconselhados a evitar exposição à luz solar direta; ocorrendo sensibilização, a terapia deverá ser descontinuada.

Culturas e testes de sensibilidade devem ser repetidos caso a resposta clínica seja insatisfatória, ou caso ocorra uma recidiva.

Se houver desenvolvimento de resistência ao ácido nalidíxico, ela geralmente surge nas primeiras 48 horas.

A resistência cruzada entre o ácido nalidíxico e outros derivados quinolônicos, como o ácido oxolínico e a cinoxacina, tem sido observada.

Efeito no tendão: Foram relatadas alterações no tendão incluindo ruptura de tendão com uso de ácido nalidíxico. Se há suspeita de tendinite, o tratamento com ácido nalidíxico deve ser interrompido imediatamente.

Gravidez e lactação

A segurança do uso do ácido nalidíxico durante a gravidez não foi ainda estabelecida. Assim, **NALURIL** só deve ser usado durante a gravidez caso os benefícios potenciais ultrapassem os riscos potenciais, especialmente durante o primeiro trimestre (o ácido nalidíxico atravessa a placenta e mostrou ser absorvido por cartilagens em crescimento em várias espécies animais) e também durante o último mês de gravidez devido ao risco potencial para o neonato: a exposição ao ácido nalidíxico in utero pode levar à presença de concentrações significativas do ácido nalidíxico no neonato logo após o nascimento.

O ácido nalidíxico é excretado no leite materno e por isso está contraindicado durante a lactação.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos

O uso de **NALURIL** em pacientes idosos que em geral já apresentam comprometimento de órgãos deve ser cuidadosamente monitorado.

Uso em crianças pré-púberes: O ácido nalidíxico e drogas a ele relacionadas podem produzir erosões na cartilagem de articulações de suporte, além de outros sinais de artroplastia em animais jovens, na maioria das espécies testadas. Sugere-se, pois, até o esclarecimento da significância clínica deste achado, que a administração do fármaco a crianças pré-púberes seja seguida de observação médica cuidadosa. Surgindo sintomas de artralgia, o tratamento deve ser interrompido.

Pacientes com insuficiência Renal e Hepática

Nos tratamentos por tempo superior a duas semanas, devem ser realizados testes periódicos das funções hepática e renal, bem como hemograma. Pacientes com insuficiência renal grave devem ser tratados com cautela, podendo haver necessidade de reduzir a dose (Vide Posologia).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

O ácido nalidíxico pode aumentar os efeitos de anticoagulantes orais, tais como a warfarina ou a bis-hidroxicumarina, pelo deslocamento de quantidade significativa desses medicamentos dos sítios de ligação na albumina sérica. Deve ser realizada monitoração apropriada do tempo de protrombina e eventual ajustamento da dose do anticoagulante.

A ação do ácido nalidíxico pode ser inibida por certos agentes bacteriostáticos como tetraciclina, cloranfenicol e nitrofurantoína, sendo esta última um antagonista do ácido nalidíxico in vitro.

A probenecida pode reduzir a eficácia do ácido nalidíxico nas infecções urinárias, e aumentar o risco de toxicidade sistêmica.

Toxicidade gastrintestinal seria pode estar associada com o uso concomitante de ácido nalidíxico e melfalan.

Medicamento-exame laboratorial e não laboratorial

Os pacientes que tomam **NALURIL** podem apresentar uma reação falsamente positiva para glicose urinária em testes baseados na redução do cobre. Os testes específicos para glicose baseados em reações enzimáticas, porém, não costumam apresentar reação falsamente positiva.

Pacientes em tratamento com **NALURIL** podem apresentar alteração nos valores de esteróides urinários, 17-ceto e cetogênicos, em testes baseados na presença de ácido vanililmandélico na urina. O teste de Porter-Silber poderá ser utilizado como alternativa para a dosagem de 17-hidroxicorticosteróides.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 - 30°C). Protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

NALURIL comprimido circular de coloração branca a levemente amarelada e isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

NALURIL deve ser administrado por via oral de preferência 1 hora antes das refeições, com estômago vazio.

NALURIL comprimidos deve ser ingerido juntamente com líquidos para garantir a correta deglutição.

Posologia

Adultos (inclusive idosos): 1 grama (2 comprimidos) 4 vezes ao dia. Para manutenção do tratamento prolongado a dose pode ser reduzida para 500 mg (1 comprimido) 4 vezes ao dia.

Crianças com mais de 3 meses: 55 mg/kg/dia dividida em 4 tomadas. Para manutenção do tratamento prolongado a dose pode ser reduzida para 33 mg/kg/dia dividida em 4 tomadas. As crianças com até 39 kg devem tomar uma solução oral para que a dose correta possa ser administrada.

Não há estudos dos efeitos de **NALURIL** administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal: quando a depuração da creatinina for igual ou inferior a 20 mL/minuto, administrar a metade das doses recomendadas acima.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000).

Reação muito rara (≤ 1/10.000).

As reações adversas observadas após administração oral de **NALURIL** incluem:

Efeitos no Sistema Nervoso Central: sonolência, tontura, fraqueza, cefaleia e vertigem.

Foram relatados raros casos de psicose tóxica ou de breves convulsões, geralmente após doses excessivas. Em geral, as convulsões ocorreram em pacientes com fatores predisponentes, tais como epilepsia ou arteriosclerose cerebral.

Foram ocasionalmente observados, em lactentes e em crianças que recebiam doses terapêuticas de ácido nalidíxico, aumento de pressão intracraniana com abaixamento da fontanela anterior, edema papilar e cefaleia.

Raros casos de paralisia do sexto par craniano foram reportados. Embora os mecanismos destas reações sejam desconhecidos, os sinais e sintomas em geral desaparecem rapidamente, sem sequelas, quando o tratamento é descontinuado.

Efeitos visuais: Perturbações visuais subjetivas e reversíveis têm ocorrido raramente (na maioria das vezes durante os primeiros dias de tratamento). Essas reações incluem aumento de sensibilidade à luz, modificação da percepção das cores, dificuldade de acomodação visual, diminuição de acuidade visual, visão dupla. Tais efeitos geralmente desaparecem com a redução da dose ou com a suspensão da terapia.

Efeitos gastrintestinais: caracterizados por dores abdominais, náuseas, vômitos e diarreia.

Efeitos alérgicos: erupções na pele, prurido, urticária, eosinofilia, artralgia com dor e rigidez articular e, raramente, angioedema, choque anafilático e reação anafilactoide.

Efeitos na pele: reações de fotossensibilidade representadas por eritema e bolhas na pele exposta à luz solar direta, geralmente desaparecem entre 2 semanas e 2 meses após a suspensão do tratamento, mas lesões bolhosas podem continuar aparecendo em caso de novas exposições à luz solar ou de traumas cutâneos, durante até 3 meses.

Outros efeitos: ocorrem alterações no tendão incluindo ruptura de tendão, colestase, parestesia, acidose metabólica, trombocitopenia, leucopenia ou anemia hemolítica algumas vezes associada a uma deficiência na atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Manifestações: psicose tóxica, convulsões, aumento da pressão intracraniana ou acidose metabólica podem ocorrer nos pacientes que façam uso de concentrações maiores do que as preconizadas. Vômitos, náusea e letargia podem também ocorrer em seguida à dose excessiva.

Tratamento: as reações são de curta duração, pois o medicamento é rapidamente eliminado. Sendo, porém a intoxicação identificada em suas manifestações iniciais recomenda-se proceder à lavagem gástrica. Caso a absorção já tenha ocorrido, recomenda-se administração de líquidos em abundância, além de aplicação de medidas de suporte, tais como oxigênio e respiração artificial, se necessários.

Embora terapêutica anticonvulsivante não tenha sido necessária nos poucos casos relatados de intoxicação, poderá ser indicada nos casos mais graves.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.0715.0063.001-6

Farmacêutico Responsável: Wilson Colombo – CRF-SP 7878

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antonio Lopes, 134 – Jandira/SP

CNPJ: 44.010.437/0001-81

Indústria Brasileira

SAC 0800-7706632

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/05/2014.



Anexo B

Histórico de Alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12					10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	VP/VPS	500 mg com ct env al poliet x 56