

**cloridrato de ciprofloxacino**

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

500 mg

## Identificação do Medicamento

---

### APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 500 mg – Caixa com 14 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO:

#### Comprimido Revestido

Cada comprimido revestido de 500 mg contém:

ciprofloxacino ..... 500 mg

(equivalente a 582,21 mg de cloridrato de ciprofloxacino monoidratado)

Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, amarelo crepúsculo, hipromelose, macrogol, talco e dióxido de titânio.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

---

### 1. INDICAÇÕES

#### ➤ Adultos

Infecções complicadas e não complicadas causadas por microrganismos sensíveis ao ciprofloxacino.

- Trato respiratório: **cloridrato de ciprofloxacino** pode ser considerado como tratamento recomendável em casos de pneumonias causadas por *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella spp.* e *Staphylococci*. O **cloridrato de ciprofloxacino** não deve ser usado como medicamento de primeira escolha no tratamento de pacientes ambulatoriais com pneumonia causada por *Pneumococcus*.
- Ouvido médio (otite média) e seios paranasais (sinusite), especialmente se a infecção for causada por organismos gram-negativos, inclusive *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococci*.
- Olhos.
- Rins e/ou trato urinário eferente.
- Órgãos genitais, inclusive anexite, gonorreia e prostatite.

- Cavidade abdominal (por exemplo, infecções bacterianas do trato gastrointestinal ou do trato biliar e peritonite).
- Pele e tecidos moles.
- Ossos e articulações.
- Sepses.

Infecção ou risco iminente de infecção (profilaxia), em pacientes com sistema imunológico comprometido (por exemplo, pacientes em uso de imunossupressores ou pacientes neutropênicos).

Descontaminação intestinal seletiva em pacientes sob tratamento com imunossupressores.

#### ➤ Crianças

No tratamento da exacerbação pulmonar aguda de fibrose cística, associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, em pacientes pediátricos de 5 a 17 anos de idade. Os estudos clínicos em crianças foram realizados na indicação acima. Para outras indicações clínicas a experiência é limitada. Não se recomenda, portanto, o uso do ciprofloxacino para outras indicações diferentes da mencionada acima. O tratamento deve ser iniciado somente após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios, pela possibilidade de reações adversas nas articulações e nos tecidos adjacentes.

#### ➤ Antraz por inalação (após exposição) em adultos e crianças

Para reduzir a incidência ou progressão da doença após exposição ao *Bacillus anthracis* aerossolizado.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados das experiências clínicas realizadas e documentadas demonstraram que os microrganismos causadores das infecções foram erradicados em 81,9% dos casos<sup>1</sup>.

Clinicamente, quase 94,2% dos pacientes apresentaram melhora acentuada ou recuperação completa<sup>1</sup>.

Os resultados das pesquisas clínicas confirmam a excelente atividade in vitro do cloridrato de ciprofloxacino.

Os microrganismos mais comuns foram *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa*<sup>1</sup>. Os percentuais de erradicação para os patógenos Gram-negativos, tais como a *E. coli* (95%) *Proteus sp* (97 - 100%), *Salmonella sp* (100%), *Haemophilus influenzae* (95%) e também para os organismos Gram-positivos, *Streptococcus pneumoniae* (>80%) e *Staphylococcus sp* (>80%) em particular, juntamente com os resultados favoráveis contra *Pseudomonas aeruginosa* (74%), alcançados com tratamento via oral, demonstram o amplo espectro de atividade do cloridrato de ciprofloxacino<sup>1,16</sup>.

Os índices de cura ou melhora das condições clínicas encontrados nas diferentes infecções foram os seguintes:

Trato respiratório inferior e superior ..... >85%<sup>2,3</sup>

Trato urinário não complicadas ..... >90%<sup>4</sup>

|                                  |                        |
|----------------------------------|------------------------|
| Trato urinário complicadas ..... | 97 - 100% <sup>5</sup> |
| Pele e tecidos moles .....       | 90% <sup>1,6</sup>     |
| Ossos e articulações .....       | 75% <sup>7,8</sup>     |
| Gastrintestinais .....           | 100% <sup>9,10</sup>   |
| Bacteremia/septicemia .....      | 94% <sup>11</sup>      |
| Ginecológicas .....              | 92% <sup>12</sup>      |
| Otite maligna externa .....      | 90% <sup>13,15</sup>   |
| Prostatite crônica .....         | 84 - 91% <sup>14</sup> |

### Referências Bibliográficas

- Schacht P, Arcieri G, Branolte J, et al. Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. *Infection* 1988; 16 (Supl.1): 29-44.
- Moller M. Ciprofloxacin therapy in outpatients with lower respiratory tract infections. *International Journal of Clinical Practice* 1990; 6 (Supl. 1): 72-76.
- Piccirillo JF, Parnes SM. Ciprofloxacin for the treatment of chronic ear disease. *Laryngoscope* 1990; 510-513.
- Abbas AMA, Chandra V, Dongaonkar PP, et al. Ciprofloxacin versus amoxycillin/clavulanic acid in the treatment of urinary tract infections on general practice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1989; 24: 235-239.
- Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987; 31: 148-150.
- Campoli-Richards DM, Monk JP, Price A, et al. Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1988; 35: 373-447.
- Norrby SR. Ciprofloxacin in the treatment of acute and chronic osteomyelitis: a review. *Scandinavian Journal of Infection Diseases* 1989; 60 (Supl.): 74-78.
- Trexler Hessen M, Levison ME. Ciprofloxacin for the treatment of osteomyelitis: a review. *Journal of Foot Surgery* 1989; 28: 100-105.
- Pithie AD, Wood MJ. Treatment of typhoid fever and infections diarrhoea with ciprofloxacin, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1990; 26 (Supl. F): 47-53.
- Stanley PJ, Flegg PJ, Mandai BK, et al. Open study of ciprofloxacin in enteric fever. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1989; 23: 789-791.
- Bouza E, Díaz-López MD, Bernaldo de Quirós JCL, et al. The Spanish Group for the Study of Ciprofloxacin. Ciprofloxacin in patients with bacteremic infection. *American Journal of Medicine* 1989; 87 (Supl. 5A): 228-331.
- Fischbach F, Deckardt R, Graeff H, et al. Comparison of ciprofloxacin metronidazole versus cefoxitin/doxycycline in the treatment of pelvic inflammatory disease. *Proceedings of the 3rd*

International Symposium on New Quinolones, Vancouver, 12-14 Jul, 1990, European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, pp. 11-13, 1990.

13. Levenson MJ, Parisier SC, Dolitsky J, et al. Ciprofloxacin: drug of choice in the treatment of malignant external otitis (MEO). Laryngoscope 1991; 101: 821-824.

14. Langemeyer TNM, et al. Treatment of chronic bacterial prostatitis with ciprofloxacin. Pharmaceutisch Weekblad Scientific 1987; 9 (Suppl.): 78-81.

15. Gehanno P. Ciprofloxacin in the treatment of malignant external otitis. Chemotherapy 1994; 40 (Suppl. 1): 35-40.

16. Gelfand S. M., M.D., Simmons P. B., M.D., Craft B. R., R.N., Grogan J.T., M.T.-A.S.C.P. et al. Brief Report: Clinical Study of Intravenous and Oral Ciprofloxacin in Complicated Bacterial Infections. The American Journal of Medicine 1989; 87 (suppl. 5A): 235-237.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **➤ Propriedades Farmacodinâmicas**

O ciprofloxacino é um agente antibacteriano fluoroquinolônico sintético, de amplo espectro (código ATC: J01MA02).

#### **➤ Mecanismo de Ação**

O ciprofloxacino tem atividade in vitro contra uma ampla gama de microrganismos gram-negativos e gram-positivos. A ação bactericida do ciprofloxacino resulta da inibição da topoisomerase bacteriana do tipo II (DNA girase) e topoisomerase IV, necessárias para a replicação, transcrição, reparo e recombinação do DNA bacteriano.

#### **➤ Mecanismos de Resistência**

A resistência in vitro ao ciprofloxacino é frequente por mutação das topoisomerasas bacterianas e se desenvolve lentamente em várias etapas. A resistência ao ciprofloxacino devida a mutações espontâneas ocorre com uma frequência entre  $<10^{-9}$  e  $10^{-6}$ . A resistência cruzada entre as fluoroquinolonas aparece, quando a resistência surge por mutação. As mutações únicas podem reduzir a sensibilidade, em lugar de produzir resistência clínica, mas as mutações múltiplas, em geral levam à resistência clínica ao ciprofloxacino e à resistência cruzada entre as quinolonas. A impermeabilidade bacteriana e/ou expressão das bombas de efluxo podem afetar a sensibilidade ao ciprofloxacino. Está relatada resistência mediada por plasmídeos e codificada por gene qnr. Os mecanismos de resistência que inativam as penicilinas, as cefalosporinas, os aminoglicosídeos, os macrolídeos e as tetraciclinas podem não interferir na atividade antibacteriana do ciprofloxacino e não se conhece nenhuma resistência cruzada entre o ciprofloxacino e outros grupos antimicrobianos. Os microrganismos resistentes a esses medicamentos podem ser sensíveis ao ciprofloxacino.

A concentração bactericida mínima (CBM) geralmente não excede a concentração inibitória mínima (CIM) em mais que o dobro.

#### **Sensibilidade in vitro ao ciprofloxacino**

A prevalência da resistência adquirida pode variar segundo a região geográfica e o tempo para determinadas espécies, e é desejável dispor de informação local de resistência, principalmente quando se tratar de infecções graves. Quando necessário, deve-se solicitar o conselho de um especialista se a prevalência local da resistência é tal que seja questionada a utilidade do preparado, pelo menos frente a determinados tipos de infecção.

O ciprofloxacino tem mostrado atividade in vitro contra cepas sensíveis dos seguintes microrganismos:

**Microrganismos gram-positivos aeróbios:** *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis* (muitas cepas são somente moderadamente sensíveis), *Staphylococcus aureus* (isolados sensíveis à meticilina), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*.

#### **Microrganismos gram-negativos aeróbios:**

|                               |                              |                                |
|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| <i>Burkholderia cepacia</i>   | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | <i>Providencia spp.</i>        |
| <i>Campylobacter spp.</i>     | <i>Klebsiella oxytoca</i>    | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  |
| <i>Citrobacter freundii</i>   | <i>Moraxella catarrhalis</i> | <i>Pseudomonas fluorescens</i> |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | <i>Morganella morganii</i>   | <i>Serratia marcescens</i>     |
| <i>Enterobacter cloacae</i>   | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | <i>Shigella spp.</i>           |
| <i>Escherichia coli</i>       | <i>Proteus mirabilis</i>     |                                |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Proteus vulgaris</i>      |                                |

Os seguintes microrganismos mostram um grau variável de sensibilidade ao ciprofloxacino: *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*.

Os seguintes microrganismos são considerados intrinsecamente resistentes ao ciprofloxacino: *Staphylococcus aureus* (resistente à meticilina) e *Stenotrophomonas maltophilia*.

O ciprofloxacino mostra atividade contra *Bacillus anthracis* tanto in vitro, como quando se medem os valores séricos como marcador sucedâneo.

#### **Inalação de antraz – Informação adicional**

As concentrações séricas de ciprofloxacino atingidas em humanos servem como um indicativo razoavelmente adequado para prever o benefício clínico e fornecem a base para esta indicação.

Em adultos e crianças tratados por via oral e endovenosa, as concentrações de ciprofloxacino atingem ou superam as concentrações séricas médias de ciprofloxacino que proporcionam melhora estatisticamente significativa de sobrevivência de macacos Rhesus no modelo de inalação de antraz (veja o item “8. Posologia e modo de usar”).

Foi realizado um estudo controlado com placebo em macacos Rhesus expostos a uma dose média inalada de 11 DL<sub>50</sub> (~5,5 x 10<sup>5</sup>) esporos (faixa de 5-30 DL<sub>50</sub>) de *Bacillus anthracis*. A concentração inibitória mínima (CIM) de ciprofloxacino para a cepa de antraz usada no estudo foi 0,08 mcg/mL. As concentrações séricas médias de ciprofloxacino alcançadas no T<sub>max</sub> esperado (1 hora após a dose) por via oral (até alcançar o estado de equilíbrio), variaram de 0,98 a 1,69 mcg/mL. As concentrações mínimas médias no estado de equilíbrio, 12 horas após a dose, variaram de 0,12 a 0,19 mcg/mL. A mortalidade ao antraz nos animais que receberam um regime de 30 dias de ciprofloxacino oral, iniciando 24 horas após a exposição, foi significativamente menor (1/9) que no grupo placebo (9/10) [p = 0,001]. No único animal tratado que não resistiu ao antraz, o óbito ocorreu após o período de 30 dias de administração do medicamento.

#### ➤ **Propriedades Farmacocinéticas**

A farmacocinética do ciprofloxacino foi avaliada em diferentes populações humanas. A concentração sérica máxima média no estado de equilíbrio obtida em humanos adultos tratados com 500 mg por via oral de 12 em 12 horas é de 2,97 mcg/mL, sendo de 4,56 mcg/mL após administração intravenosa de 400 mg de 12 em 12 horas. A concentração sérica mínima média no estado de equilíbrio em ambos os esquemas é 0,2 mcg/mL. Em um estudo de 10 pacientes pediátricos de 6 a 16 anos, a concentração plasmática máxima média alcançada foi de 8,3 mcg/mL e a concentração mínima variou de 0,09 a 0,26 mcg/mL após administração de duas infusões intravenosas de 10 mg/kg, por 30 minutos, com intervalo de 12 horas. Após a segunda infusão intravenosa, os pacientes passaram a receber 15 mg/kg por via oral de 12 em 12 horas, tendo-se atingido a concentração máxima média de 3,6 mcg/mL após a primeira dose oral. Os dados de segurança de longo prazo com administração de ciprofloxacino a pacientes pediátricos, incluindo os efeitos na cartilagem, são limitados. (veja o item “5. Advertências e Precauções”).

#### **- Absorção**

Após a administração oral de doses únicas de 500 mg de comprimidos revestidos de **cloridrato de ciprofloxacino**, o ciprofloxacino é absorvido rápida e amplamente principalmente através do intestino delgado, atingindo as concentrações séricas máximas 1 a 2 horas depois.

A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 70 – 80%. As concentrações séricas máximas (C<sub>máx</sub>) e as áreas totais sob as curvas das concentrações séricas em relação ao tempo (AUC) aumentaram proporcionalmente às doses.

#### **- Distribuição**

A ligação protéica do ciprofloxacino é baixa (20 – 30%) e a substância presente no plasma encontra-se amplamente sob a forma não ionizada. O ciprofloxacino pode difundir-se livremente para o espaço extravascular. O grande volume de distribuição no estado de equilíbrio, de 2-3 L/kg de peso corpóreo, mostra que o ciprofloxacino penetra nos tecidos e atinge concentrações que claramente excedem os valores séricos correspondentes.

#### **- Metabolismo**

Foram relatadas pequenas concentrações de 4 metabólitos, identificados como desetilenciprofloxacino (M1), sulfociprofloxacino (M2), oxociprofloxacino (M3) e formilciprofloxacino (M4). M1 a M3 apresentam atividade antibacteriana in vitro comparável ou inferior à do ácido nalidíxico. O M4, o menor em quantidade, apresenta atividade antimicrobiana in vitro quase equivalente à do norfloxacino.

#### **- Eliminação**

O ciprofloxacino é amplamente excretado sob forma inalterada pelos rins e, em menor extensão, por via extrarrenal.

#### **- Crianças**

Em um estudo com crianças, a  $C_{\text{máx}}$  e a AUC não foram dependentes da idade. Nenhum aumento notável de  $C_{\text{máx}}$  e AUC foi observado com doses múltiplas (10 mg/kg/3 x dia).

Em 10 crianças menores de 1 ano com septicemia grave, a  $C_{\text{máx}}$  foi de 6,1 mg/L (faixa de 4,6 – 8,3 mg/L) após infusão intravenosa de 10 mg/kg durante 1 hora; e 7,2 mg/L (faixa 4,7 – 11,8 mg/L) em crianças de 1 a 5 anos. Os valores da AUC foram de 17,4 mg•h/L (faixa 11,8 – 32,0 mg•h/L) e de 16,5 mg•h/L (faixa 11,0 – 23,8 mg•h/L) nas respectivas faixas etárias. Esses valores estão dentro da faixa relatada para adultos tratados com doses terapêuticas. Com base na análise farmacocinética da população pediátrica com infecções diversas, a meia-vida média esperada em crianças é de aproximadamente 4 a 5 horas.

#### **➤ Dados Pré-Clínicos de Segurança**

#### **- Toxicidade aguda**

A toxicidade aguda do ciprofloxacino após a administração oral pode ser classificada como muito baixa. Dependendo da espécie, a  $DL_{50}$  após infusão intravenosa é 125-290 mg/kg.

#### **- Toxicidade Crônica**

**Estudos de Tolerabilidade Crônica acima de 6 meses**

**Administração oral:** doses até e iguais a 500 mg/kg e 30 mg/kg foram toleradas sem danos por ratos e macacos, respectivamente. Em alguns macacos no grupo de dose máxima (90 mg/kg) foram observadas alterações nos túbulos renais distais.

**Administração parenteral:** no grupo de macacos tratados com dose mais alta (20 mg/kg) foram detectadas concentrações de ureia e creatinina levemente elevadas e alterações nos túbulos renais distais.

#### - Carcinogenicidade

Nos estudos de carcinogenicidade em camundongos (21 meses) e ratos (24 meses) tratados com doses de até aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/dia em camundongos e 125 mg/kg de peso corporal/dia em ratos (aumentada para 250 mg/kg de peso corporal/dia após 22 semanas), não se evidenciou potencial carcinogênico de qualquer das doses avaliadas.

#### - Toxicologia da reprodução

**Estudos de fertilidade em ratas:** o ciprofloxacino não modificou a fertilidade, o desenvolvimento intrauterino e pós-natal das crias, nem a fertilidade da geração F1.

**Estudos de embriotoxicidade:** não se observou indício de qualquer embriotoxicidade ou teratogenicidade do ciprofloxacino.

**Desenvolvimento perinatal e pós-natal em ratas:** não se detectaram efeitos no desenvolvimento perinatal ou pós-natal dos animais. A pesquisa histológica ao fim do período de criação não revelou nenhum sinal de dano articular nas crias.

#### - Mutagenicidade

Foram realizados oito estudos sobre mutagenicidade in vitro com o ciprofloxacino.

Embora dois dos oito ensaios in vitro [Ensaio de mutação de células de linfoma de camundongos e o ensaio de reparo de DNA de hepatócitos de rato em cultivo primário (UDS)] tenham apresentado resultados positivos, todos os sistemas de testes in vivo que cobriam todos os aspectos relevantes resultaram negativos.

#### - Estudos de tolerabilidade articular

Assim como outros inibidores da girase, o ciprofloxacino causa danos nas grandes articulações que suportam peso em animais imaturos. O grau da lesão articular varia de acordo com a idade, espécie e dose; a lesão pode ser reduzida eliminando-se a carga articular. Os estudos com animais adultos (rato, cão) não evidenciaram lesões nas cartilagens. Em um estudo com cães jovens Beagle, o ciprofloxacino em altas doses (1,3 a 3,5 vezes a dose terapêutica), causou lesões articulares após duas semanas de tratamento, que ainda estavam presentes após 5 meses. Com doses terapêuticas não se observaram esses efeitos.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao ciprofloxacino, a outro derivado fluoroquinolônico ou a qualquer componente da fórmula (veja o item “Composição”).

A administração concomitante de ciprofloxacino e tizanidina (veja o item “6. Interações Medicamentosas”).

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### ➤ Infecções graves e/ou infecções por bactérias anaeróbias ou Gram-positivas

Para o tratamento de infecções graves, infecções por *Staphylococcus* e infecções envolvendo bactérias anaeróbias, **cloridrato de ciprofloxacino** deve ser utilizado em associação a um antibiótico apropriado.

##### ➤ Infecções por *Streptococcus pneumoniae*

O **cloridrato de ciprofloxacino** não é recomendado para o tratamento de infecções pneumocócicas devido à eficácia limitada contra *Streptococcus pneumoniae*.

##### ➤ Infecções do trato genital

As infecções do trato genital podem ser causadas por isolados de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes à fluoroquinolona. Em infecções do trato genital que tem ou podem ter causa ligada à *Neisseria gonorrhoeae*, é muito importante obter informações locais sobre a prevalência de resistência ao ciprofloxacino e confirmar a sensibilidade por meio de exames laboratoriais.

##### ➤ Distúrbios cardíacos

O **cloridrato de ciprofloxacino** está associado a casos de prolongamento do intervalo QT (veja o item “9. Reações Adversas”). As mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolonguem o QTc, uma vez que tendem a ter intervalo QTc basal mais longo em comparação aos homens. Pacientes idosos também podem ser mais sensíveis aos efeitos associados ao medicamento sobre o intervalo QT. Deve-se ter cautela ao utilizar **cloridrato de ciprofloxacino** concomitantemente com medicamentos que podem resultar em prolongamento do intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe III ou IA, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (veja “6. Interações Medicamentosas”) ou em pacientes com fatores de risco para prolongamento QT ou “torsade de pointes” (por exemplo, síndrome congênita de QT longo, desequilíbrio eletrolítico não corrigido assim como hipocalcemia ou hipomagnesemia e doenças cardíacas como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou bradicardia).

##### ➤ Hipersensibilidade

Em alguns casos podem ocorrer reações alérgicas e de hipersensibilidade após uma única dose (veja o item “9. Reações Adversas”), devendo o paciente informar ao médico imediatamente. Em casos muito

raras reações anafiláticas /anafilactoides podem progredir para um estado de choque, com risco para a vida, em alguns casos após a primeira administração (veja o item “9. Reações Adversas”). Em tais circunstâncias, a administração de **cloridrato de ciprofloxacino** deve ser interrompida e instituir-se tratamento médico adequado (por exemplo, tratamento para choque).

➤ **Sistema gastrointestinal**

Se ocorrer diarreia grave e persistente durante ou após o tratamento, deve-se consultar um médico, já que esse sintoma pode ocultar uma doença intestinal grave (colite pseudomembranosa com risco para a vida com possível evolução fatal), que exige tratamento adequado imediato (veja o item “9. Reações Adversas”). Nesses casos, o **cloridrato de ciprofloxacino** deve ser descontinuado e deve ser iniciado o tratamento terapêutico apropriado (por exemplo, vancomicina por via oral, na dose de 250 mg, quatro vezes por dia). Medicamentos que inibem o peristaltismo são contraindicados nesta situação.

➤ **Sistema hepatobiliar**

Casos de necrose hepática e insuficiência hepática com risco para a vida têm sido relatados com **cloridrato de ciprofloxacino**. No caso de qualquer sinal ou sintoma de doença hepática (como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou abdômen inchado) o tratamento deverá ser descontinuado (veja o item “9. Reações Adversas”).

Pode ocorrer um aumento temporário das transaminases, de fosfatase alcalina ou icterícia colestática, especialmente em pacientes com doença hepática precedente que forem tratados com **cloridrato de ciprofloxacino** (veja o item “9. Reações Adversas”).

➤ **Miastenia grave**

O **cloridrato de ciprofloxacino** deve ser utilizado com cuidado em pacientes com miastenia grave, uma vez que os sintomas podem ser exarcebados.

➤ **Tendinite e ruptura de tendão**

Podem ocorrer tendinite e ruptura do tendão (predominantemente do tendão de Aquiles), com **cloridrato de ciprofloxacino**, algumas vezes bilateral, inclusive nas primeiras 48 horas de tratamento. Foram relatados casos até vários meses após o término do tratamento (veja o item “9. Reações Adversas”). O risco de tendinopatia pode estar aumentado em pacientes idosos, durante atividade física intensa, em pacientes tratados concomitantemente com corticosteroides, em pacientes com insuficiência renal e pacientes com transplante de órgãos sólidos.

Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, edema doloroso, inflamação), a extremidade afetada deve ser colocada em repouso, qualquer exercício físico inapropriado deve ser evitado, um médico deve ser consultado e o tratamento com o antibiótico deve ser suspenso.

O **cloridrato de ciprofloxacino** deve ser usado com cuidado em pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento fluoroquinolônico.

➤ **Convulsões**

O **cloridrato de ciprofloxacino**, como outras fluoroquinolonas, é conhecido por desencadear convulsões ou diminuir o limiar convulsivo.

Em pacientes com epilepsia ou com distúrbios preexistentes do sistema nervoso central (SNC) (por exemplo, limiar convulsivo reduzido, antecedentes de convulsão, redução do fluxo sanguíneo cerebral, lesão cerebral ou acidente vascular cerebral), **cloridrato de ciprofloxacino** deve ser administrado somente se os benefícios do tratamento forem superiores aos possíveis riscos, uma vez que esses pacientes estão sob risco em razão de eventuais efeitos indesejáveis sobre o SNC. Casos de estados epilépticos têm sido relatados (veja o item “9. Reações Adversas”). Se ocorrerem convulsões, **cloridrato de ciprofloxacino** deve ser descontinuado.

➤ **Reações psiquiátricas**

Podem ocorrer reações psiquiátricas já após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo **cloridrato de ciprofloxacino**. Em casos raros, depressão ou reações psicóticas podem evoluir para ideias/pensamentos suicidas e comportamento autodestrutivo, tais como tentativa de suicídio ou suicídio (veja o item “9. Reações Adversas”). Caso o paciente desenvolva essas reações, **cloridrato de ciprofloxacino** deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas.

➤ **Neuropatia periférica**

Têm sido relatados casos de polineuropatia sensorial ou sensorio-motora, resultando em parestesias, hipostesias, disestesias ou fraqueza em pacientes recebendo fluorquinolonas, incluindo **cloridrato de ciprofloxacino**. Pacientes em tratamento com **cloridrato de ciprofloxacino** devem ser orientados a informar seu médico antes de continuar o tratamento se desenvolverem sintomas de neuropatia tais como dor, queimação, formigamento, dormência ou fraqueza. (veja o item “9. Reações Adversas”).

➤ **Pele e anexos**

O ciprofloxacino pode induzir reações de fotossensibilidade na pele. Portanto, pacientes que utilizam **cloridrato de ciprofloxacino** devem evitar a exposição direta e excessiva ao sol ou à luz ultravioleta. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer fotossensibilização (por exemplo, reações tipo queimadura solar) (veja o item “9. Reações Adversas”).

➤ **Citocromo P450**

O ciprofloxacino é conhecido como inibidor moderado da isoenzima 1A2 do CYP450. Deve-se ter cuidado quando outros medicamentos metabolizados pela mesma via enzimática (por exemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetine, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina) são administrados concomitantemente.

Pode-se observar um aumento das concentrações plasmáticas associado a efeitos indesejáveis específicos da droga em razão da inibição da sua depuração metabólica pelo ciprofloxacino (veja o item “6. Interações Medicamentosas”).

➤ **Disglicemia**

Assim como ocorre com todas as fluoroquinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia, com o uso de **cloridrato de ciprofloxacino**. Em pacientes tratados com **cloridrato de ciprofloxacino**, ocorreu disglicemia principalmente em pacientes idosos com diabetes recebendo tratamento concomitante com um hipoglicemiante oral (por exemplo, sulfonilureia) ou com insulina. Em pacientes diabéticos, é recomendado monitoramento cuidadoso da glicose sanguínea (veja o item “9. Reações Adversas”).

Os pacientes devem ser orientados a procurar um oftalmologista imediatamente em caso de alterações na visão ou algum sintoma ocular.

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta após a ingestão de fluoroquinolonas, particularmente na população idosa. Portanto, as fluoroquinolonas devem ser usadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em pacientes com história familiar positiva de aneurisma, ou em pacientes diagnosticados com aneurisma aórtico pré-existente e/ou dissecção aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecção da aorta (por exemplo, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behçet, hipertensão, aterosclerose conhecida). Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os pacientes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico.

➤ **Efeitos sobre a habilidade para dirigir veículos e operar máquinas**

As fluoroquinolonas, incluindo o ciprofloxacino, podem afetar a habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas devido a reações do SNC (veja o item “9. Reações Adversas”). Tal fato ocorre principalmente com a ingestão concomitante de álcool.

➤ **Gravidez e lactação**

**Gravidez**

Os dados disponíveis do uso de ciprofloxacino em mulheres grávidas não indicam malformação nem toxicidade fetal/neonatal. Estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva. Baseado em estudos em animais não se pode excluir que o medicamento possa causar danos à cartilagem articular no organismo fetal imaturo (veja “Dados Pré-Clínicos de Segurança” no item “3. Características farmacológicas”), portanto, o uso de **cloridrato de ciprofloxacino** não é recomendado durante a gravidez.

Estudos feitos com animais não evidenciaram quaisquer efeitos teratogênicos (malformações). (veja “Dados Pré-Clínicos de Segurança” no item “3. Características farmacológicas”).

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

#### **Lactação**

O ciprofloxacino é excretado no leite materno. Devido ao potencial risco de dano articular, o uso de **cloridrato de ciprofloxacino** não é recomendado durante a amamentação (veja “Dados Pré-Clínicos de Segurança” no item “3. Características farmacológicas”).

#### ➤ **Uso em idosos**

Vide “Posologia – Idosos”.

#### ➤ **Uso em crianças e adolescentes**

Como outras drogas de sua classe, o ciprofloxacino demonstrou ser causa de artropatia em articulações que suportam peso em animais imaturos (veja o item “9. Reações Adversas”). A análise dos dados de segurança disponíveis a respeito do uso do ciprofloxacino em pacientes com menos de 18 anos de idade, em sua maioria com fibrose cística, não revelou qualquer evidência de danos a cartilagens ou articulações relacionados ao uso do produto. Não foi estudado o uso de ciprofloxacino em outras indicações que não o tratamento da exacerbação pulmonar aguda da fibrose cística associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (5 – 17 anos) e o tratamento de inalação de antraz (após exposição). A experiência clínica em outras indicações é limitada.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

- Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT: **cloridrato de ciprofloxacino**, como outras fluoroquinolonas, deve ser utilizado com cautela em pacientes que estejam recebendo medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (veja o item “5. Advertências e Precauções”).

- Formação de quelatos: A administração concomitante de **cloridrato de ciprofloxacino** e medicamentos contendo cátions polivalentes, suplementos minerais (por exemplo, cálcio, magnésio, alumínio, ferro), polímeros ligantes de fosfato (por exemplo, sevelâmer, carbonato de lantânio), sucralfato ou antiácidos e medicamentos altamente tamponados (por exemplo, comprimidos de didanosina) contendo magnésio, alumínio, ou cálcio, reduz a absorção do ciprofloxacino. Portanto, **cloridrato de ciprofloxacino** deve ser administrado de 1 a 2 horas antes ou pelo menos 4 horas após essas preparações.

Essa restrição não se aplica aos antiácidos da categoria dos bloqueadores do receptor  $H_2$ .

- Alimentos e produtos lácteos: A administração concomitante de **cloridrato de ciprofloxacino** e laticínios ou bebidas enriquecidas com minerais (por exemplo, leite, iogurte, suco de laranja enriquecido com cálcio) deve ser evitada porque a absorção do ciprofloxacino pode ser reduzida. Contudo, o cálcio da dieta, proveniente da alimentação normal, não afeta significativamente a absorção.

- Probenecida: A probenecida interfere na secreção renal do ciprofloxacino. A administração concomitante de medicamentos contendo probenecida e **cloridrato de ciprofloxacino** aumenta a concentração sérica de ciprofloxacino.

- Metoclopramida: A metoclopramida acelera a absorção de ciprofloxacino, reduzindo o tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas. Não se observou efeito sobre a biodisponibilidade do ciprofloxacino.

- Omeprazol: A administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo omeprazol reduz ligeiramente a  $C_{máx}$  e a AUC do ciprofloxacino.

- Tizanidina: Em um estudo clínico com voluntários sadios houve um aumento nas concentrações séricas de tizanidina (aumento da  $C_{máx}$ : 7 vezes, variação: 4 a 21 vezes; aumento da AUC: 10 vezes, variação: 6 a 24 vezes) quando administrada concomitantemente com ciprofloxacino. Houve potencialização do efeito hipotensivo e sedativo relacionada ao aumento das concentrações séricas. (veja “Citocromo P450” no item “5. Advertências e Precauções”). Medicamentos contendo tizanidina não devem ser administrados com **cloridrato de ciprofloxacino** (veja o item “4. Contraindicações”).

- Teofilina: A administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo teofilina pode produzir aumento indesejável das concentrações séricas de teofilina. Isto pode causar efeitos indesejáveis induzidos pela teofilina. Em casos muito raros, esses efeitos indesejáveis podem pôr a vida em risco ou ser fatais.

Quando o uso da associação for inevitável, as concentrações séricas da teofilina deverão ser cuidadosamente monitoradas e sua dose reduzida convenientemente (veja “Citocromo P450” no item “5. Advertências e Precauções”).

- Outros derivados de xantina: Foi relatado que a administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo cafeína ou pentoxifilina (oxpentifilina) elevou a concentração sérica destes derivados de xantina.

- Fenitoína: Nível sérico alterado (diminuído ou aumentado) de fenitoína foi observado em pacientes recebendo **cloridrato de ciprofloxacino** e fenitoína concomitantemente. É recomendado o monitoramento da terapia com fenitoína, incluindo medições de concentração sérica de fenitoína, durante e imediatamente após a coadministração de **cloridrato de ciprofloxacino** e fenitoína, para evitar a perda do controle das convulsões associadas aos níveis diminuídos de fenitoína e para evitar reações adversas relacionadas à superdose de fenitoína quando **cloridrato de ciprofloxacino** é descontinuado em pacientes que estejam recebendo ambos.

- Metotrexato: A administração concomitante de **cloridrato de ciprofloxacino** pode inibir o transporte tubular renal do metotrexato, podendo potencialmente aumentar os níveis plasmáticos deste, o que pode aumentar o risco de reações tóxicas associadas ao metotrexato. Portanto, deve-se monitorar cuidadosamente pacientes tratados com metotrexato, se for indicada terapia simultânea com **cloridrato de ciprofloxacino**.

- Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs): Estudos realizados com animais demonstraram que a associação de doses altas de fluoroquinolonas (inibidores da girase) e de certos anti-inflamatórios não-esteroides (exceto o ácido acetilsalicílico) pode provocar convulsões.

- Ciclosporina: A administração simultânea de ciprofloxacino e medicamentos contendo ciclosporina aumentou transitoriamente a concentração de creatinina sérica. Portanto, é necessário controlar frequentemente (duas vezes por semana) a concentração de creatinina sérica nesses pacientes.

- Antagonistas da vitamina K: A administração simultânea de **cloridrato de ciprofloxacino** com antagonistas da vitamina K pode aumentar seus efeitos anticoagulantes. O risco pode variar conforme a infecção subjacente, idade e condição geral do paciente de modo que a contribuição do ciprofloxacino para elevar a RNI (razão normalizada internacional) torna-se difícil de ser avaliada. A RNI deve ser frequentemente monitorada durante e logo após a coadministração de **cloridrato de ciprofloxacino** com antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocumarol, femprocumona ou fluindiona)

- Duloxetina: Estudos clínicos demonstraram que a administração concomitante de duloxetina com fortes inibidores da isoenzima 1A2 do CYP450, tais como a fluvoxamina, pode aumentar a AUC e  $C_{\text{máx}}$  da duloxetina. Embora nenhum dado clínico esteja disponível sobre uma possível interação com ciprofloxacino, efeito similar pode ser esperado da administração concomitante (veja “Citocromo P450” no item “5. Advertências e Precauções”).

- Ropinirol: Em um estudo clínico mostrou-se que o uso concomitante de ciprofloxacino e ropinirol, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do citocromo P450, aumenta a  $C_{\text{máx}}$  e a AUC de ropinirol em 60% e 84%, respectivamente. É recomendado monitorar adequadamente os efeitos indesejáveis e realizar o ajuste de dose de ropinirol durante e logo após a coadministração com **cloridrato de ciprofloxacino** (veja “Citocromo P450” no item “5. Advertências e Precauções”).

- Lidocaína: Comprovou-se em indivíduos sadios que o uso concomitante de medicamentos contendo lidocaína com ciprofloxacino, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do CYP450, reduz a depuração da lidocaína administrada por via intravenosa em cerca de 22%. O tratamento com lidocaína foi bem tolerado, contudo pode ocorrer uma interação com o ciprofloxacino se administrado concomitantemente, acompanhado de efeitos secundários.

- Clozapina: A concentração sérica da clozapina e da N-desmetilclozapina aumentou em 29% e 31%, respectivamente, após administração simultânea de ciprofloxacino 250 mg com clozapina durante 7 dias. Recomenda-se realizar monitoramento clínico e ajuste de dose de clozapina apropriadamente durante e logo após a coadministração com **cloridrato de ciprofloxacino** (veja “Citocromo P450” no item “5. Advertências e Precauções”).

- Sildenafil: Após administração oral de 50 mg de sildenafil concomitantemente com 500 mg de ciprofloxacino, a  $C_{\text{max}}$  e AUC de sildenafil foram aumentadas aproximadamente duas vezes em indivíduos sadios. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever o uso concomitante de **cloridrato de ciprofloxacino** e sildenafil, considerando os riscos e benefícios.

- Agomelatina: Foi demonstrado em estudos clínicos que a fluvoxamina, potente inibidor da isoenzima 1A2 do CYP450, inibe acentuadamente o metabolismo da agomelatina resultando em aumento de 60 vezes da exposição à agomelatina. Apesar de não haver dados clínicos disponíveis para uma possível interação com ciprofloxacino, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do CYP450, efeitos similares podem ser esperados com a administração concomitante (veja “Citocromo P450” no item “5. Advertências e Precauções”).

- Zolpidem: A coadministração do ciprofloxacino pode aumentar os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

➤ **Interações com exames**

A potência do ciprofloxacino in vitro pode interferir no teste de cultura de *Mycobacterium tuberculosis* pela supressão do crescimento micobacteriano, causando resultado falso negativo em espécimes de pacientes que estejam fazendo uso de **cloridrato de ciprofloxacino**.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos devem ser conservados em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido da luz e da umidade.

O prazo de validade do medicamento é de 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 organolépticas:**

O **cloridrato de ciprofloxacino** 500 mg é um comprimido revestido alaranjado, contendo núcleo branco a levemente amarelado, circular, biconvexo, liso.

**“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

Para uso oral.

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. Quando ingeridos com o estômago vazio, a substância ativa é absorvida mais rapidamente. Os comprimidos não devem ser administrados com produtos lácteos ou bebidas enriquecidas com minerais (por exemplo, leite, iogurte, suco de laranja enriquecido com cálcio) (veja o item “6. Interações Medicamentosas”). No entanto, o cálcio contido na dieta alimentar não afeta significativamente a absorção de ciprofloxacino.

Se pela gravidade de sua doença ou por qualquer outro motivo o paciente não estiver apto a ingerir comprimidos (por exemplo, pacientes sob nutrição enteral), recomenda-se iniciar a terapia com ciprofloxacino injetável. Após a administração intravenosa, pode-se dar continuidade ao tratamento por via oral (terapia sequencial).

### ➤ Duração do tratamento

A duração do tratamento depende da gravidade da doença e do curso clínico e bacteriológico. É essencial manter-se o tratamento durante pelo menos 3 dias após o desaparecimento da febre e dos sintomas clínicos. Duração média do tratamento:

#### Adultos

- 1 dia nos casos de gonorreia aguda não complicada e cistite;
- até 7 dias nos casos de infecção renal, do trato urinário e cavidade abdominal;
- durante todo o período neutropênico em pacientes com defesas orgânicas debilitadas;
- máximo de 2 meses nos casos de osteomielite;
- 7 a 14 dias em todas as outras infecções.

Nas infecções estreptocócicas, o tratamento deve durar pelo menos 10 dias, pelo risco de complicações posteriores.

As infecções causadas por *Chlamydia spp.* também devem ser tratadas durante um período mínimo de 10 dias.

Antraz (após exposição) em adultos e crianças: A duração total do tratamento para exposição ao antraz por inalação (após exposição) com ciprofloxacino é de 60 dias.

#### Crianças e Adolescentes

Nos casos de exacerbação pulmonar aguda de fibrose cística, associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, em pacientes pediátricos com idade entre 5 e 17 anos, a duração do tratamento deve ser de 10 a 14 dias.

### POSOLOGIA

Salvo prescrição médica contrária, recomendam-se as seguintes doses:

#### ➤ Adultos

Dose diária recomendada de ciprofloxacino oral em adultos

| Indicações                                                                      |                                             | Dose diária para adultos de ciprofloxacino (mg) via oral |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Infecções do trato respiratório<br>(dependendo da gravidade e do microrganismo) |                                             | 2 x 250 mg a 500 mg                                      |
| Infecções do trato urinário:                                                    | Aguda, não complicada                       | 1 a 2 x 250 mg                                           |
|                                                                                 | Cistite em mulheres<br>(antes da menopausa) | dose única 250 mg                                        |
|                                                                                 | Complicada                                  | 2 x 250 mg a 500 mg                                      |
| Diarreia                                                                        |                                             | 1 a 2 x 500 mg                                           |

|                                                                                                                                                   |                                         |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| Gonorreia                                                                                                                                         |                                         |                   |
| - extragenital                                                                                                                                    |                                         | dose única 250 mg |
| - aguda, não complicada                                                                                                                           |                                         | dose única 250 mg |
| Outras infecções (vide indicações)                                                                                                                |                                         | 2 x 500 mg        |
| Infecções graves, com risco para a vida:<br>Principalmente quando causadas por <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> ou <i>Streptococcus</i> | <u>Pneumonia estreptocócica</u>         | 2 x 750 mg        |
|                                                                                                                                                   | <u>Infecções recorrentes em fibrose</u> |                   |
|                                                                                                                                                   | <u>cística</u>                          |                   |
|                                                                                                                                                   | Infecções ósseas e das articulações     |                   |
|                                                                                                                                                   | Septicemia                              |                   |
|                                                                                                                                                   | Peritonite                              |                   |

➤ **Crianças e Adolescentes – fibrose cística**

Dados clínicos e farmacocinéticos dão suporte ao uso de ciprofloxacino em pacientes pediátricos com fibrose cística (idade entre 5 e 17 anos) e com exacerbação pulmonar aguda associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, na dose oral de 20 mg de ciprofloxacino/kg de peso corporal, duas vezes por dia (dose máxima diária de 1.500 mg de ciprofloxacino).

➤ **Antraz por inalação (após exposição) em Adultos e Crianças**

Adultos: Administração oral: 500 mg de ciprofloxacino, duas vezes por dia.

Crianças: Administração oral: 15 mg de ciprofloxacino/kg de peso corporal, duas vezes por dia. Não se deve exceder o teto máximo de 500 mg por dose (dose diária máxima: 1000 mg). A administração do medicamento deve começar o mais rapidamente possível após suspeita ou confirmação de exposição.

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

**Idosos**

Os pacientes idosos devem receber doses tão reduzidas quanto possíveis, dependendo da gravidade da doença e da depuração de creatinina. (veja também o item, “Pacientes com insuficiência renal ou hepática”)

➤ **Posologia na insuficiência renal ou hepática**

**Adultos**

**- Pacientes com insuficiência renal**

Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL a dose máxima diária de **cloridrato de ciprofloxacino** por via oral deverá ser de 1000 mg/dia.

Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL a dose máxima diária de **cloridrato de ciprofloxacino** por via oral deverá ser de 500 mg/dia.

#### **- Pacientes com insuficiência renal em hemodiálise**

Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL a dose máxima diária de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 1.000 mg.

Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL a dose máxima diária de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 500 mg, nos dias de diálise, após o procedimento.

#### **- Pacientes com insuficiência renal em diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC)**

A dose diária máxima de ciprofloxacino deve ser de 500 mg (1 comprimido revestido de 500 mg ou 2 comprimidos revestidos de 250 mg).

#### **- Pacientes com insuficiência hepática**

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

#### **- Pacientes com insuficiência renal e hepática**

Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL a dose máxima diária de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 1000 mg.

Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL a dose máxima diária de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 500 mg.

#### **Crianças**

Doses em crianças com função renal e/ou hepática alteradas não foram estudadas.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo do perfil de segurança**

As reações adversas relatadas com base em todos os estudos clínicos com ciprofloxacino (oral e parenteral) classificadas por categoria de frequência segundo CIOMS III estão listadas abaixo (Total n= 51.621).

#### Lista de reações adversas

As frequências das reações adversas relatadas com **cloridrato de ciprofloxacino** estão resumidas abaixo. Dentro dos grupos de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Frequências são definidas como:

muito comum ( $\geq 1/10$ )

comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ )

rara ( $\geq 1/10.000$  a  $\leq 1/1.000$ )

muito rara ( $\leq 1/10.000$ )

As reações adversas identificadas apenas durante a observação pós-comercialização e, para as quais a frequência não pode ser estimada, estão listadas como “Frequência desconhecida”.

| Classificação por sistema corpóreo (MedDRA) | Comum | Incomum                                    | Rara                                                                         | Muito rara                                                                                                                  | Frequência desconhecida |
|---------------------------------------------|-------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Infecções e infestações                     |       | Superinfecções micóticas                   | Colite associada a antibiótico (muito raramente com possível evolução fatal) |                                                                                                                             |                         |
| Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático |       | Eosinofilia                                | Leucopenia, Anemia, Neutropenia, Leucocitose, Trombocitopenia, Plaquetose    | Anemia hemolítica, Agranulocitose, Pancitopenia, (com risco para a vida), Depressão da medula óssea (com risco para a vida) |                         |
| Distúrbios do sistema imunológico           |       |                                            | Reação alérgica, Edema alérgico/ angioedema                                  | Reação anafilática, Choque anafilático (com risco para a vida), Reações similares à doença do soro                          |                         |
| Distúrbios do metabolismo e nutricionais    |       | Apetite e ingestão de alimentos diminuídos | Hiperglicemia, Hipoglicemia                                                  |                                                                                                                             |                         |
| Distúrbios psiquiátricos                    |       | Hiperatividade psicomotora/ agitação       | Confusão e desorientação, Reação de ansiedade,                               | Reações psicóticas (potencialmente culminando em                                                                            |                         |

|                                                    |                     |                                                                              |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                         |                                                                               |
|----------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    |                     |                                                                              | Sonhos anormais,<br>Depressão<br>(potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo, como ideias/pensamentos suicidas e tentativa de suicídio ou suicídio),<br>Alucinações | comportamento autodestrutivo, como ideias/pensamentos suicidas e tentativa de suicídio ou suicídio)                                     |                                                                               |
| Distúrbios do sistema nervoso                      |                     | Cefaleia,<br>Tontura,<br>Distúrbios do sono,<br>Alterações do paladar        | Parestesia e Disestesia,<br>Hipoestesia,<br>Tremores,<br>Convulsões (incluindo estado epilético),<br>Vertigem                                                                      | Enxaqueca,<br>Transtornos da coordenação,<br>Alterações do olfato,<br>Hiperestesia,<br>Hipertensão intracraniana (pseudotumor cerebral) | Neuropatia periférica e polineuropatia                                        |
| Distúrbios visuais                                 |                     |                                                                              | Distúrbios visuais                                                                                                                                                                 | Distorção visual das cores                                                                                                              |                                                                               |
| Distúrbios da audição e labirinto                  |                     |                                                                              | Zumbido,<br>Perda de audição                                                                                                                                                       | Alteração da audição                                                                                                                    |                                                                               |
| Distúrbios cardíacos                               |                     |                                                                              | Taquicardia                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                         | Prolongamento do intervalo QT,<br>Arritmia ventricular “Torsades de pointes”* |
| Distúrbios vasculares                              |                     |                                                                              | Vasodilatação,<br>Hipotensão,<br>Síncope                                                                                                                                           | Vasculite                                                                                                                               |                                                                               |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais |                     |                                                                              | Dispneia (incluindo condições asmáticas)                                                                                                                                           |                                                                                                                                         |                                                                               |
| Distúrbios gastrintestinais                        | Náusea,<br>Diarreia | Vômito,<br>Dores abdominais e gastrintestinais,<br>Dispepsia,<br>Flatulência |                                                                                                                                                                                    | Pancreatite                                                                                                                             |                                                                               |
| Distúrbios hepatobiliares                          |                     | Aumento das transaminases,<br>Aumento da bilirrubina                         | Disfunção hepática,<br>Icterícia,<br>Hepatite (não infecciosa)                                                                                                                     | Necrose hepática (muito raramente progredindo para insuficiência hepática com risco para a vida)                                        |                                                                               |
| Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos           |                     | Rash cutâneo,<br>Prurido,<br>Urticária                                       | Reações de fotossensibilidade,<br>Vesículas                                                                                                                                        | Petéquias,<br>Eritema multiforme,<br>Eritema nodoso,<br>Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente com risco para a vida) e            | Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)                              |

|                                                              |  |                                          |                                                                          |                                                                                                                                   |                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              |  |                                          |                                                                          | necrólise epidérmica tóxica (potencialmente com risco para a vida).                                                               |                                                                                                        |
| Distúrbios ósseos e do tecido conectivo e musculoesquelético |  | Artralgia                                | Mialgia, Artrite, Aumento do tônus muscular e câibras                    | Fraqueza muscular, Tendinite Ruptura de tendão (predominantemente tendão de Aquiles), Exacerbação dos sintomas de miastenia grave |                                                                                                        |
| Distúrbios renais e urinários                                |  | Disfunção renal                          | Insuficiência renal, Hematúria, Cristalúria, Nefrite túbulo-intersticial |                                                                                                                                   |                                                                                                        |
| Distúrbios gerais                                            |  | Dor inespecífica, Mal estar geral, Febre | Edema, Sudorese (hiperidrose)                                            | Alteração da marcha                                                                                                               |                                                                                                        |
| Investigações                                                |  | Aumento da fosfatase alcalina no sangue  | Nível anormal de protrombina, Aumento da amilase                         |                                                                                                                                   | Aumento da razão normalizada internacional (RNI) (em pacientes tratados com antagonista de vitamina K) |

\* Estas reações foram relatadas durante o período de observação pós-comercialização e foram observadas predominantemente entre pacientes com mais fatores de risco para prolongamento do intervalo QT (veja o item “Advertências e Precauções”).

Em casos isolados, algumas reações adversas medicamentosas graves podem ser de longa duração (> 30 dias) e incapacitantes, tais como: tendinite, ruptura de tendão, distúrbios musculoesqueléticos e outras reações que afetam o sistema nervoso, incluindo distúrbios psiquiátricos e dos sentidos.

As seguintes reações adversas tiveram categoria de frequência mais elevada nos subgrupos de pacientes recebendo tratamento intravenoso ou sequencial (intravenoso para oral):

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Comum   | Vômito, aumento transitório das transaminases, rash cutâneo.                                                                                                                                                                                                          |
| Incomum | Trombocitopenia, plaquetose, confusão e desorientação, alucinações, parestesia, disestesia, convulsão, vertigem, distúrbios visuais, perda de audição, taquicardia, vasodilatação, hipotensão, alteração hepática transitória, icterícia, insuficiência renal, edema. |
| Rara    | Pancitopenia, depressão da medula óssea, choque anafilático, reações psicóticas, enxaqueca, distúrbios do olfato, alteração da audição, vasculite, pancreatite, necrose hepática, petéquias, ruptura de tendão.                                                       |

O termo MedDRA mais apropriado foi usado para descrever certas reações e seus sintomas e condições relatadas. A representação dos termos de reações adversas está baseada na versão MedDRA 14.0 (exceto para superinfecções micóticas e dor inespecífica).

#### **Crianças**

**A incidência de artropatia (artralgia, artrite), mencionada acima, refere-se a dados coletados em estudos com adultos. Em crianças, artropatia é relatada frequentemente (veja o item “5. Advertências e Precauções”).**

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

#### **10. SUPERDOSE**

Em casos de superdose oral aguda, tem-se reportado ocorrência de toxicidade renal reversível. Além das medidas habituais de emergência, recomenda-se monitorar a função renal, incluindo pH urinário e acidez, se necessário, para prevenir cristalúria. Os pacientes devem ser mantidos bem hidratados. Antiácidos contendo cálcio ou magnésio podem reduzir a absorção de ciprofloxacino na superdose. Apenas uma pequena quantidade do ciprofloxacino (menos de 10%) é eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

---

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Registro MS – 1.0974.0284

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr. - CRF-SP nº 5143

Fabricado por:

**BIOLAB SANUS** Farmacêutica Ltda.

Rua Solange Aparecida Montan, 49

Jandira – SP

CNPJ 49.475.833/0014-12

Registrado por:

**BIOLAB SANUS** Farmacêutica Ltda.



Av. Paulo Ayres, 280 – Taboão da Serra – SP CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira



### Histórico de alterações do texto de bula

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                                         | Dados da petição/notificação que altera a bula |                  |         |                   | Dados das alterações de bulas                                                                                                                      |                  |                            |
|-------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|---------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                                 | Data do expediente                             | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                      | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 02/09/2021                    | ---              | 10452 –<br>GENÉRICO –<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | N/A                                            | N/A              | N/A     | N/A               | VP<br><br>8. Quais os males que<br>este medicamento<br>pode me causar<br><br>VPS<br><br>8. Posologia e modo<br>de usar<br><br>9. Reações adversas  | VP/VPS           | 500 MG X 14<br>COM REV     |
| 20/04/2021                    | 1514596/21-4     | 10452 –<br>GENÉRICO –<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | N/A                                            | N/A              | N/A     | N/A               | VP<br><br>4. O que devo saber<br>antes de usar este<br>medicamento?<br><br>8. Quais os males que<br>este medicamento<br>pode me causar?<br><br>VPS | VP/VPS           | 500 MG X 14<br>COM REV     |

|            |              |                                                                                         |            |              |                                                                |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |                        |
|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|----------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|
|            |              |                                                                                         |            |              |                                                                |            | 9. Reações adversas                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |                        |
| 16/01/2020 | 0156714/20-4 | 10452 -<br>GENÉRICO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula - RDC<br>60/12 | N/A        | N/A          | N/A                                                            | N/A        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quando não devo usar este medicamento?</li> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> <li>- Advertências e Precauções</li> <li>- Interações Medicamentosas</li> <li>- Reações Adversas</li> </ul> | (VP/VPS) | 500 MG X 14<br>COM REV |
| 30/10/2019 | 2641415/19-5 | 10459 –<br>GENÉRICO –<br>Inclusão Inicial<br>de Texto de Bula<br>– RDC 60/12            | 01/07/2019 | 0575553/19-1 | 10488 -<br>GENÉRICO -<br>Registro de<br>Medicamento<br>- CLONE | 02/09/2019 | Versão inicial                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | (VP/VPS) | 500 MG X 14<br>COM REV |