

cloridrato de ciprofloxacino  
NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA LTDA  
comprimido revestido 500mg

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### cloridrato de ciprofloxacino

“Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999”.

## APRESENTAÇÕES

cloridrato de ciprofloxacino 500 mg. Embalagem contendo 6, 10, 14, 36\* e 50\* comprimidos revestidos.

\* Embalagem Hospitalar

## USO ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 500 mg contém:

cloridrato de ciprofloxacino monoidratado\*.....582,22 mg

excipiente\*\*q.s.p. ....1 com. rev.

\*equivalente a 500 mg de cloridrato de ciprofloxacino.

\*\*hipromelose + macrogol, etilcelulose, croscarmellose sódica, amido, estearato de magnésio, dióxido de titânio, povidona, corante alumínio laca amarelo crepúsculo, cloreto de metileno, álcool etílico.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

#### ➤ Adultos

- Infecções complicadas e não complicadas causadas por microrganismos sensíveis ao cloridrato de ciprofloxacino.
- Trato respiratório: O 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.
- Sepse.

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. Clinicamente, quase 94,2% dos pacientes apresentaram melhora acentuada ou recuperação completa.

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*. 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* (>90%) 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. Os índices de cura ou melhora das condições clínicas encontrados nas diferentes infecções foram os seguintes:

|                                              |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| Trato respiratório inferior e superior ..... | >85%      |
| Trato urinário não complicadas .....         | >90%      |
| Trato urinário complicadas .....             | 97 - 100% |
| Pele e tecidos moles .....                   | 90%       |
| Ossos e articulações .....                   | 75%       |
| Gastrintestinais .....                       | 100%      |
| Bacteremia/septicemia .....                  | 94%       |
| Ginecológicas .....                          | 92%       |
| Otite maligna externa .....                  | 90%       |
| Prostatite crônica .....                     | 84 - 91%  |

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ **Propriedades farmacodinâmicas**

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

➤ **Mecanismo de Ação**

O cloridrato de ciprofloxacino tem atividade in vitro contra uma ampla gama de microrganismos gram-negativos e gram-positivos. A ação bactericida do cloridrato de 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.

➤ **Mecanismo de Resistência**

A resistência in vitro ao cloridrato de ciprofloxacino é frequente por mutação das topoisomerasas bacterianas e se desenvolve lentamente em várias etapas. A resistência ao cloridrato de 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 cloridrato de 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 cloridrato de ciprofloxacino e não se conhece nenhuma resistência cruzada entre o cloridrato de ciprofloxacino e outros grupos antimicrobianos. Os microrganismos resistentes a esses medicamentos podem ser sensíveis ao cloridrato do 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 cloridrato de 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 cloridrato de 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 cloridrato de ciprofloxacino: *Staphylococcus aureus* (resistente à meticilina) e *Stenotrophomonas maltophilia*.

O cloridrato de 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 cloridrato 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 cloridrato de ciprofloxacino atingem ou superam as concentrações séricas médias de cloridrato de ciprofloxacino que proporcionam melhora estatisticamente significativa de sobrevivência de macacos Rhesus no modelo de inalação de antraz (veja o item “Posologia e modo de usar”).

Foi realizado um estudo controlado com placebo em macacos Rhesus expostos a uma dose média inalada de 11 DL50 (~5,5 x 10<sup>5</sup>) esporos (faixa de 5-30 DL50) de *Bacillus anthracis*. A concentração inibitória mínima (CIM) de cloridrato de ciprofloxacino para a cepa de antraz usada no estudo foi 0,08 mcg/mL. As concentrações séricas médias de cloridrato de ciprofloxacino alcançadas no T<sub>máx</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 cloridrato 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 30 minutos de 10 mg/kg, 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 cloridrato de ciprofloxacino a pacientes pediátricos, incluindo os efeitos na cartilagem, são limitados. (veja o item “Advertências e Precauções”).

#### - **Absorção**

Após a administração oral de doses únicas de 250 mg, 500 mg e 750 mg de comprimidos revestidos de cloridrato de ciprofloxacino, que 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 cloridrato de ciprofloxacino é baixa (20 – 30%) e a substância no plasma encontra-se fundamentalmente sob a forma não ionizada. O cloridrato de 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 cloridrato de ciprofloxacino penetra nos tecidos e atinge concentrações que claramente excedem os valores séricos correspondentes.

#### - **Metabolismo**

Foram relatadas pequenas concentrações de 4 metabólitos, identificados como desetilenociprofloxacino (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 cloridrato de ciprofloxacino é amplamente excretado sob forma inalterada pelos rins e, em menor extensão, por via extrarrenal.

#### - **Crianças**

Em um estudo com crianças, a C<sub>máx</sub> e a AUC não foram dependentes da idade. Nenhum aumento notável de C<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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 cloridrato de ciprofloxacino após a administração oral pode ser classificada como muito baixa. Dependendo da espécie, a DL50 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 cloridrato de 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 cloridrato de 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 cloridrato de ciprofloxacino. Embora dois dos oito ensaios in vitro [Ensaio de mutação de células de linfoma de camundongos e o Ensaio de reparo de hepatócitos de ratos 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 cloridrato de 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 cloridrato de 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 cloridrato de ciprofloxacino, a outro derivado quinolônico ou a qualquer componente da fórmula (veja “Composição”).

A administração concomitante de ciprofloxacino e tizanidina (veja “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, o 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 cloridrato de ciprofloxacino e confirmar a sensibilidade por meio de exames laboratoriais.

➤ **Distúrbios cardíacos**

O cloridrato de ciprofloxacino está associado a casos de prolongamento de QT (veja o item “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 o 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 “Interações Medicamentosas”) ou em pacientes com fatores de risco para prolongamento QT ou “torsades de pointes” (por exemplo, síndrome congênita de QT longo, desequilíbrio eletrolítico não corrigido assim como hipocalemia 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 “Reações Adversas”), devendo o paciente informar ao médico imediatamente. Em casos muito raros reações anafiláticas/anafilactoides podem progredir para um estado de choque, com risco para a vida, em alguns casos após a primeira administração (veja “Reações Adversas”). Em tais circunstâncias, a administração do 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 “Reações Adversas”). Nesses casos, o cloridrato de ciprofloxacino deve ser descontinuado e deve ser iniciado 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 o cloridrato de ciprofloxacino. No caso de qualquer sinal ou sintoma de doença hepática (como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou abdômen tenso) o tratamento deverá ser descontinuado (veja “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 o cloridrato de ciprofloxacino (veja o item “Reações Adversas”).

➤ **Sistema musculoesquelético**

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

Podem ocorrer tendinite e ruptura do tendão (predominantemente do tendão de Aquiles), algumas vezes bilateral, com o cloridrato de ciprofloxacino, mesmo dentro das primeiras 48 horas de tratamento. Podem ocorrer inflamação e ruptura de tendão mesmo até vários meses após a descontinuação da terapia com o cloridrato de ciprofloxacino. O risco de tendinopatia pode estar aumentado em pacientes idosos ou pacientes tratados concomitantemente com corticosteroides. Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, distensão dolorosa, inflamação), deve-se consultar um médico e suspender o tratamento com o antibiótico. Deve-se manter em repouso a extremidade afetada e evitar exercícios físicos inadequados (pois do contrário, aumentará o risco de ruptura de tendão). O cloridrato de ciprofloxacino deve ser usado com cuidado em pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento quinolônico.

#### ➤ **Sistema nervoso**

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

Em pacientes portadores de epilepsia ou com distúrbios do sistema nervoso central (SNC) (por exemplo, limiar convulsivo reduzido, antecedentes de convulsão, redução do fluxo sanguíneo cerebral, lesão cerebral ou acidente vascular cerebral), o cloridrato de ciprofloxacino deve ser administrado somente se os benefícios do tratamento forem superiores aos possíveis riscos, por eventuais efeitos indesejáveis sobre o SNC. Casos de estados epiléticos foram relatados (veja item “Reações Adversas”). Se ocorrerem convulsões, o cloridrato de ciprofloxacino deve ser descontinuado. Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo o cloridrato de ciprofloxacino. Em casos raros, depressão ou reações psicóticas podem evoluir para ideias/pensamentos suicidas e comportamento autodestrutivo, como tentativa de suicídio ou suicídio (veja item “Reações Adversas”). Caso o paciente desenvolva qualquer uma destas reações, o cloridrato de ciprofloxacino deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas.

Têm sido relatados casos de polineuropatia sensorial ou sensoriomotora, resultando em parestesias, hipoestésias, disestésias ou fraqueza em pacientes recebendo fluoroquinolonas, incluindo o cloridrato de ciprofloxacino. Pacientes em tratamento com o 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 item “Reações Adversas”).

#### ➤ **Pele e anexos**

O cloridrato de ciprofloxacino pode induzir reações de fotossensibilidade na pele. Portanto, pacientes que utilizam o 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 item “Reações Adversas”).

#### ➤ **Citocromo P450**

O cloridrato de ciprofloxacino é conhecido como inibidor moderado das enzimas do CYP450 1A2. Deve-se ter cuidado quando outros medicamentos metabolizados pela mesma via enzimática são administrados concomitantemente (por exemplo, tizanidina, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina). Pode-se observar um aumento das concentrações plasmáticas associado a efeitos indesejáveis específicos da droga devido à inibição de sua depuração metabólica pelo ciprofloxacino (veja item “Interações Medicamentosas”).

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

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

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

### ➤ Gravidez e lactação

#### Gravidez

Os dados disponíveis do uso de cloridrato 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 item “Dados Pré-Clínicos de Segurança”), portanto, o uso do cloridrato de ciprofloxacino não é recomendado durante a gravidez. Estudos feitos com animais não evidenciaram efeitos teratogênicos (malformações) (veja item “Dados Pré-Clínicos de Segurança”).

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

#### Lactação

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

### ➤ Uso em idosos

Vide “Posologia – Idosos”.

### ➤ Uso em crianças e adolescentes

Como outras drogas de sua classe, o cloridrato de ciprofloxacino demonstrou ser causa de artropatia em articulações que suportam peso em animais imaturos. A análise dos dados de segurança disponíveis a respeito do uso do cloridrato de ciprofloxacino em pacientes com menos de 18 anos de idade, em sua maioria portadores de fibrose cística, não revelou qualquer evidência de danos a cartilagens ou articulações. Não se recomenda o uso do cloridrato 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: o 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 item “Advertências e Precauções”).

- Formação de quelatos: A administração concomitante do 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, o 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 H2.

- Alimentos e produtos lácteos: A administração concomitante do 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 cloridrato de 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 cloridrato de ciprofloxacino. A administração concomitante de medicamentos contendo probenecida e o cloridrato de ciprofloxacino aumenta a concentração sérica do cloridrato de ciprofloxacino.

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

- omeprazol: A administração concomitante do cloridrato de ciprofloxacino e medicamentos contendo omeprazol reduz ligeiramente a  $C_{\text{máx}}$  e a AUC do cloridrato de ciprofloxacino.
- tizanidina: Em um estudo clínico com voluntários sadios houve um aumento nas concentrações séricas de tizanidina (aumento da  $C_{\text{máx}}$ : 7 vezes, variação: 4 a 21 vezes; aumento da AUC: 10 vezes, variação: 6 a 24 vezes) quando administrada concomitantemente com o cloridrato de ciprofloxacino. Houve potencialização do efeito hipotensivo e sedativo relacionada ao aumento das concentrações séricas (veja item Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”). Medicamentos contendo tizanidina não devem ser administrados com o cloridrato de ciprofloxacino (veja item “Contraindicações”).
- teofilina: A administração concomitante do cloridrato 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 item Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”).
- Outros derivados de xantina: Foi relatado que a administração concomitante do cloridrato 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 o 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 do 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 o cloridrato de ciprofloxacino é descontinuado em pacientes que estejam recebendo ambos.
- metotrexato: A administração concomitante do 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 o cloridrato de ciprofloxacino.
- Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs): Estudos realizados com animais demonstraram que a associação de doses altas de quinolonas (inibidores da girase) e de certos anti-inflamatórios não-esteroides (exceto o ácido acetilsalicílico) pode provocar convulsões.
- ciclosporina: A administração simultânea do cloridrato 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 do 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 cloridrato de 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 do cloridrato de ciprofloxacino com antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocumarol, femprocumona ou fluindiona).
- Agentes antidiabéticos orais: Tem sido relatada hipoglicemia quando o cloridrato de ciprofloxacino e antidiabéticos orais, principalmente sulfonilureias (por exemplo, glibenclamida, glimepirida), foram coadministradas, possivelmente por intensificar a ação do antidiabético oral (veja item “Reações Adversas”).
- duloxetine: Estudos clínicos demonstraram que a administração concomitante de duloxetine com fortes inibidores da isoenzima CYP450 1A2, tais como a fluvoxamina, pode aumentar a AUC e  $C_{\text{máx}}$  da duloxetine. Embora nenhum dado clínico esteja disponível sobre uma possível interação com o cloridrato de ciprofloxacino, efeito similar pode ser esperado da administração concomitante (veja item Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”).
- ropinirol: Em um estudo clínico mostrou-se que o uso concomitante do cloridrato de ciprofloxacino e ropinirol, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do citocromo P450, aumenta a  $C_{\text{máx}}$  e 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 o cloridrato de ciprofloxacino (veja item Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”).

- lidocaína: Comprovou-se em indivíduos sadios que o uso concomitante de medicamentos contendo lidocaína com o cloridrato de ciprofloxacino, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do citocromo P450, 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 cloridrato de 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 do cloridrato 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 o cloridrato de ciprofloxacino (veja item Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”).

- sildenafila: Após administração oral de 50 mg de sildenafila concomitantemente com 500 mg de cloridrato de ciprofloxacino, a C<sub>máx</sub> e AUC de sildenafila foram aumentadas aproximadamente duas vezes em indivíduos sadios. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever o uso concomitante de cloridrato de ciprofloxacino e sildenafila, considerando os riscos e benefícios.

#### ➤ **Interações com exames**

A potência do cloridrato de 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 do cloridrato de ciprofloxacino.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O cloridrato de ciprofloxacino deve ser mantido à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

**“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 é um comprimido revestido na cor laranja, circular, biconvexo e monosssectado.

**“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 item “Interações Medicamentosas”). No entanto, o cálcio contido na dieta alimentar não afeta significativamente a absorção do cloridrato 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 em 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

| <b>Indicações</b>                                                                                                                              |                                          | <b>Dose diária para adultos de cloridrato de ciprofloxacino (mg) via oral</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Infecções do trato respiratório (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 (antes da menopausa) | dose única 250mg                                                              |
|                                                                                                                                                | Complicada                               | 2 x 250mg a 500mg                                                             |
| Gonorreia:                                                                                                                                     | Extragenital                             | Dose única 250mg                                                              |
|                                                                                                                                                | Aguda, não complicada                    | Dose única 250mg                                                              |
| Diarreia                                                                                                                                       |                                          | 1 a 2 x 500mg                                                                 |
| Outras infecções (vide indicações)                                                                                                             |                                          | 2 x 500mg                                                                     |
| Infecções graves, com risco para a vida: Principalmente quando causadas por <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> ou <i>Streptococcus</i> | Pneumonia estreptocócica                 | 2 x 750mg                                                                     |
|                                                                                                                                                | Infecções recorrentes em fibrose cística |                                                                               |
|                                                                                                                                                | Infecções ósseas e das articulações      |                                                                               |
|                                                                                                                                                | Septicemia                               |                                                                               |
|                                                                                                                                                | Peritonite                               |                                                                               |

#### ➤ **Crianças e Adolescentes – fibrose cística**

Dados clínicos e farmacocinéticos dão suporte ao uso do cloridrato 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 cloridrato de ciprofloxacino/kg de peso corporal, duas vezes por dia (dose máxima diária de 1.500 mg de cloridrato de ciprofloxacino).

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

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

Crianças: Administração oral: 15 mg de cloridrato 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 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 50 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 50 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 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 cloridrato 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 cloridrato 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 50 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.

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.

**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 cloridrato de 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”.

#### - Infecções e infestações:

Reações incomuns: superinfecções micóticas.

Reações raras: colite associada a antibiótico (muito raramente com possível evolução fatal).

#### - Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Reações incomuns: eosinofilia.

Reações raras: leucopenia, anemia, neutropenia, leucocitose, trombocitopenia e plaquetose.

Reações muito raras: anemia hemolítica, agranulocitose, pancitopenia (com risco para a vida) e depressão da medula óssea (com risco para a vida).

#### - Distúrbios do sistema imunológico:

Reações raras: reação alérgica e edema alérgico/angioedema.

Reações muito raras: reação anafilática, choque anafilático (com risco para a vida) e reações similares à doença do soro.

#### - Distúrbios metabólicos e nutricionais:

Reações incomuns: apetite e ingestão de alimentos diminuídos.

Reações Raras: hiperglicemia, hipoglicemia.

#### - Distúrbios psiquiátricos:

Reações incomuns: hiperatividade psicomotora/agitação.

Reações raras: confusão e desorientação, reação de ansiedade, sonhos anormais, depressão (potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo como ideias/pensamentos suicidas, tentativa de suicídio ou suicídio) e alucinações.

Reações muito raras: reações psicóticas (potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo como ideias/pensamentos suicidas, tentativa de suicídio ou suicídio).

#### - Distúrbios do sistema nervoso:

Reações incomuns: cefaleia, tontura, distúrbios do sono e alterações do paladar.

Reações raras: parestesia e disestesia, hipoestesia, tremores, convulsões (incluindo estado epilético) e vertigem.

Reações muito raras: enxaqueca, transtornos da coordenação, alterações do olfato, hiperestesia e hipertensão intracraniana (pseudotumor cerebral).

Frequência desconhecida: neuropatia periférica e polineuropatia.

#### - Distúrbios visuais:

Reações raras: distúrbios visuais.

Reações muito raras: distorção visual das cores.

#### - Distúrbios da audição e labirinto:

Reações raras: zumbido e perda da audição.

Reações muito raras: alteração da audição.

**- Distúrbios cardíacos:**

Reações raras: taquicardia.

Frequência desconhecida: prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular, “torsades de pointes”  
\*.

**- Distúrbios vasculares:**

Reações raras: vasodilatação, hipotensão e síncope.

Reações muito raras: vasculite.

**- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos:**

Reações raras: dispneia (incluindo condições asmáticas).

**- Distúrbios gastrintestinais:**

Reações comuns: náusea e diarreia.

Reações incomuns: vômito, dores gastrintestinais e abdominais, dispepsia e flatulência.

Reações muito raras: pancreatite.

**- Distúrbios hepatobiliares:**

Reações incomuns: aumento das transaminases e aumento da bilirrubina.

Reações raras: disfunção hepática, icterícia e hepatite (não infecciosa).

Reações muito raras: necrose hepática (muito raramente progredindo para insuficiência hepática com risco para a vida).

**- Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos:**

Reações incomuns: rash cutâneo, prurido e urticária.

Reações raras: reações de fotossensibilidade e vesículas.

Reações muito raras: petéquias, eritema multiforme, eritema nodoso, síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente com risco para a vida) e necrólise epidérmica tóxica (potencialmente com risco para a vida).

Frequência desconhecida: pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA).

**- Distúrbios ósseos e do tecido conectivo e musculoesquelético:**

Reações incomuns: artralgia.

Reações raras: mialgia, artrite, aumento do tônus muscular e câibras.

Reações muito raras: fraqueza muscular, tendinite, ruptura de tendão (predominantemente do tendão de Aquiles) e exacerbação dos sintomas de miastenia grave.

**- Distúrbios renais e urinários:**

Reações incomuns: disfunção renal.

Reações raras: insuficiência renal, hematúria, cristalúria e nefrite túbulo-intersticial.

**- Distúrbios gerais:**

Reações incomuns: dor inespecífica, mal estar geral e febre.

Reações raras: edema e sudorese (hiperidrose).

Reações muito raras: alteração da marcha.

**- Investigações:**

Reações incomuns: aumento da fosfatase alcalina no sangue.

Reações raras: nível anormal de protrombina e aumento da amilase.

Frequência desconhecidas: aumento da razão normalizada internacional (RNI) (em pacientes tratados com antagonistas 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 item “Advertências e Precauções”).

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. |
| Raras:   | Pancitopenia, depressão da medula óssea, choque anafilático, reações psicóticas, enxaqueca, distúrbios do olfato, alteração da audição, vasculite, pancreatite, necrose hepática, petéquias, ruptura de tendão.                                                       |

### **Crianças**

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

**“Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”**

### **10. SUPERDOSE**

Em casos de superdose oral aguda, tem-se registrado 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 do cloridrato de ciprofloxacino na superdose. Apenas uma pequena quantidade do cloridrato de 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**

MS – 1.2675.0015

Farm. Resp.: Dra. Ana Paula Cross Neumann

CRF-SP nº 33.512

### **Registrado por:**

**NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA LTDA.**

Avenida Ceci, 820

Bairro Tamboré

CEP 06.460-120 - Barueri/SP

CNPJ: 72.593.791/0001-11

INDÚSTRIA BRASILEIRA

### **Fabricado por:**

**EMS S/A**

Hortolândia/SP

SAC: 0800-0262274

[www.novaquimicafarma.com.br](http://www.novaquimicafarma.com.br)



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

### Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica |                |                                                                    | Dados da petição/notificação que altera bula |                |         |                   | Dados das alterações de bulas                                                                                                                                               |                  |                                                                                                                                |
|-------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|---------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº. expediente | Assunto                                                            | Data do expediente                           | Nº. expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                               | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                                                                                                     |
| 30/09/2014                    | N/A            | (10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A                                          | N/A            | N/A     | N/A               | Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário.<br><br>Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA. | VP/VPS           | cloridrato de ciprofloxacino 500 mg. Embalagem contendo 6, 10, 14, 36* e 50* comprimidos revestidos.<br>* Embalagem Hospitalar |