



Science for a Better Life

**Cipro<sup>®</sup>**

Bayer S.A.

Comprimido revestido

500 mg



Science for a Better Life

## **CIPRO<sup>®</sup>** **cloridrato de ciprofloxacino**

### **APRESENTAÇÕES**

Cipro<sup>®</sup> é apresentado sob a forma de comprimidos, na dose de 500 mg, em embalagens com 6 e 14 comprimidos.

### **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cipro<sup>®</sup> 500 mg - 1 comprimido revestido contém 582 mg de cloridrato de ciprofloxacino monoidratado, equivalentes a 500 mg de ciprofloxacino.

Excipientes: celulose microcristalina, amido, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 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: Cipro<sup>®</sup> 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*. Cipro<sup>®</sup> 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 imunossuppressores ou pacientes neutropênicos).

Descontaminação intestinal seletiva em pacientes sob tratamento com imunossuppressores.



Science for a Better Life

### ➤ **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 Cipro<sup>®</sup>. 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 Cipro<sup>®</sup>.

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%
Gaстрintestinals .....	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**



Science for a Better Life

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.

#### ➤ **Mecanismo 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>	



Science for a Better Life

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 “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>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 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 ciprofloxacino a pacientes pediátricos, incluindo os efeitos na cartilagem, são limitados. (veja o item “Advertências e Precauções”).

#### - **Absorção**



Science for a Better Life

Após a administração oral de doses únicas de 250 mg, 500 mg e 750 mg de comprimidos revestidos de Cipro<sup>®</sup>, 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 ( $C_{máx}$ ) 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 no plasma encontra-se fundamentalmente 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 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 ciprofloxacino é amplamente excretado sob forma inalterada pelos rins e, em menor extensão, por via extrarrenal.

#### **- Crianças**

Em um estudo com crianças, a  $C_{máx}$  e a AUC não foram dependentes da idade. Nenhum aumento notável de  $C_{máx}$  e AUC foi observado com doses múltiplas (10 mg/kg/3 x dia). Em 10 crianças menores de 1 ano com septicemia grave, a  $C_{máx}$  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**



Science for a Better Life

### **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 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 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 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, Cipro<sup>®</sup> deve ser utilizado em associação a um antibiótico apropriado.

➤ **Infecções por *Streptococcus pneumoniae***  
Cipro<sup>®</sup> 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**

Cipro<sup>®</sup> 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 Cipro<sup>®</sup> 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 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 “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 de Cipro<sup>®</sup> 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 Cipro<sup>®</sup> deve ser descontinuado e deve ser iniciado tratamento terapêutico apropriado (por exemplo, vancomicina por via oral, na dose de 250 mg, quatro



Science for a Better Life

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 Cipro<sup>®</sup>. 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 Cipro<sup>®</sup> (veja o “Reações Adversas”).

➤ **Sistema músculoesquelético**

Cipro<sup>®</sup> 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 Cipro<sup>®</sup>, 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 Cipro<sup>®</sup>. 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). Cipro<sup>®</sup> deve ser usado com cuidado em pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento quinolônico.

➤ **Sistema nervoso**

Cipro<sup>®</sup>, 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), Cipro<sup>®</sup> 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 “Reações Adversas”). Se ocorrerem convulsões, Cipro<sup>®</sup> deve ser descontinuado. Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo Cipro<sup>®</sup>. Em casos raros, depressão ou reações psicóticas podem evoluir para ideias/pensamentos suicidas e comportamento autodestrutivo, como tentativa de suicídio ou suicídio (veja “Reações Adversas”). Caso o paciente desenvolva qualquer uma destas reações, Cipro<sup>®</sup> 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 Cipro<sup>®</sup>. Pacientes em tratamento com



Science for a Better Life

**Cipro® 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 “Reações Adversas”).**

➤ **Pele e anexos**

**O ciprofloxacino pode induzir reações de fotossensibilidade na pele. Portanto, pacientes que utilizam Cipro® 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 “Reações Adversas”).**

➤ **Citocromo P450**

**O 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 “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 ciprofloxacino, podem afetar a habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas devido a reações do SNC (veja “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”), portanto, o uso de Cipro® não é recomendado durante a gravidez.**

**Estudos feitos com animais não evidenciaram efeitos teratogênicos (malformações) (veja “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 ciprofloxacino é excretado no leite materno. Devido ao potencial risco de dano articular, o uso de Cipro® não é recomendado durante a amamentação (veja “Dados Pré-Clínicos de Segurança”).**



Science for a Better Life

➤ **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. 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 portadores de fibrose cística, não revelou qualquer evidência de danos a cartilagens ou articulações. Não se recomenda 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: Cipro<sup>®</sup>, 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 “Advertências e Precauções”).

- Formação de quelatos: A administração concomitante de Cipro<sup>®</sup> 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, Cipro<sup>®</sup> 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<sub>2</sub>.

- Alimentos e produtos lácteos: A administração concomitante de Cipro<sup>®</sup> 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 Cipro<sup>®</sup> 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<sub>máx</sub> e a AUC do ciprofloxacino.



Science for a Better Life

- **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 ciprofloxacino. Houve potencialização do efeito hipotensivo e sedativo relacionada ao aumento das concentrações séricas (veja Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”). Medicamentos contendo tizanidina não devem ser administrados com Cipro<sup>®</sup> (veja “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 em “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 Cipro<sup>®</sup> 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 Cipro<sup>®</sup> 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 Cipro<sup>®</sup> é descontinuado em pacientes que estejam recebendo ambos.
- **metotrexato:** A administração concomitante de Cipro<sup>®</sup> 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 Cipro<sup>®</sup>.
- **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 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 Cipro<sup>®</sup> com antagonistas da vitamina K pode aumentar seus efeitos anticoagulantes. O risco



Science for a Better Life

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 Cipro<sup>®</sup> com antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocumarol, femprocumona ou fluindiona).

- Agentes antidiabéticos orais: Tem sido relatada hipoglicemia quando Cipro<sup>®</sup> e antidiabéticos orais, principalmente sulfonilureias (por exemplo, glibenclamida, glimepirida), foram coadministradas, possivelmente por intensificar a ação do antidiabético oral (veja “Reações Adversas”).

- duloxetina: Estudos clínicos demonstraram que a administração concomitante de duloxetina com fortes inibidores da isoenzima CYP450 1A2, tais como a fluvoxamina, pode aumentar a AUC e  $C_{máx}$  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 em “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  $C_{máx}$  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 Cipro<sup>®</sup> (veja Citocromo P450 em “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 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 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 Cipro<sup>®</sup> (veja Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”).

- sildenafil: Após administração oral de 50 mg de sildenafil concomitantemente com 500 mg de ciprofloxacino, a  $C_{máx}$  e AUC de sildenafil foram aumentadas aproximadamente duas vezes em indivíduos sadios. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever o uso concomitante de Cipro<sup>®</sup> e sildenafil, considerando os riscos e benefícios.

#### ➤ Interações com exames

A potência do ciprofloxacino *in vitro* pode interferir no teste de cultura de *Mycobacterium tuberculosis* pela supressão do crescimento micobacteriano,



Science for a Better Life

**causando resultado falso negativo em espécimes de pacientes que estejam fazendo uso de Cipro<sup>®</sup>.**

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

Os comprimidos devem ser conservados em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C. 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:**

Cipro<sup>®</sup> 500 mg é um comprimido alongado, de cor branca a levemente amarelada.

**“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 “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 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**



Science for a Better Life

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 ciprofloxacino (mg) via oral</b>
Infecções do trato respiratório (dependendo da gravidade e do microrganismo)		2 x 250 a 500 mg
Infecções do trato urinário:	Aguda, não complicada	1 a 2 x 250 mg
	Cistite em mulheres (antes da menopausa)	dose única 250 mg
	Complicada	2 x 250 a 500 mg
Gonorreia: - extragenital - aguda, não complicada		dose única 250 mg dose única 250 mg
Diarreia		1 a 2 x 500 mg
Outras infecções (vide indicações)		2 x 500 mg
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 750 mg
	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 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:



Science for a Better Life

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, “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 Cipro<sup>®</sup> 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 Cipro<sup>®</sup> 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 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 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 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**



Science for a Better Life

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 Cipro<sup>®</sup> 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.



Science for a Better Life

**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.



Science for a Better Life

**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 “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):**

<b>Comum:</b>	<b>Vômito, aumento transitório das transaminases, rash cutâneo</b>
<b>Incomum:</b>	<b>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</b>
<b>Raras:</b>	<b>Pancitopenia, depressão da medula óssea, choque anafilático, reações psicóticas, enxaqueca, distúrbios do olfato, alteração da audição, vasculite, pancreatite, necrose hepática, petéquias, ruptura de tendão</b>



Science for a Better Life

### **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 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.”**

MS - 1.0429.0056

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura  
CRF-SP n°16532

Fabricado por:  
**Bayer Pharma AG**  
Leverkusen – Alemanha

Importado por:  
**Bayer S.A.**  
Rua Domingos Jorge, n°1.100  
04779-900 - Socorro - São Paulo - SP  
C.N.P.J. n° 14.372.981/0001-02  
**[www.bayerhealthcare.com.br](http://www.bayerhealthcare.com.br)**

**SAC 0800 7021241**  
**[sac@bayer.com](mailto:sac@bayer.com)**

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



**VE0214 - CCDS16**



Science for a Better Life

### 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
Não aplicável	Não aplicável	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Não aplicável	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências e Precauções	VP/VPS	Comprimidos, na dose de 500 mg, em embalagens com 6 e 14 comprimidos.



Science for a Better Life

# **Cipro<sup>®</sup> XR**

Bayer S.A.

Comprimido revestido de liberação prolongada

500 mg e 1000 mg



Science for a Better Life

## **Cipro® XR**

cloridrato de ciprofloxacino

### **APRESENTAÇÕES**

Cipro® XR é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos de liberação prolongada, nas doses de 500 mg e 1000 mg.

Embalagens com 3 ou 7 comprimidos na dose de 500 mg e 1000 mg.

### **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Cipro® XR 500 mg contém 334,8 mg de cloridrato de ciprofloxacino monoidratado e 253,0 mg de ciprofloxacino hidratado, equivalentes a 500 mg de ciprofloxacino.

Cada comprimido de Cipro® XR 1000 mg contém 669,4 mg de cloridrato de ciprofloxacino monoidratado e 506,0 mg de ciprofloxacino hidratado, equivalentes a 1000 mg de ciprofloxacino.

Excipientes: crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, ácido succínico, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

**Cipro® XR 500 mg:** infecções agudas não complicadas do trato urinário (cistite aguda), causadas por organismos sensíveis.

**Cipro® XR 1000 mg:** infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite aguda não complicada, causadas por organismos sensíveis.

**Crianças** - A segurança e a eficácia de Cipro® XR 500 mg ou 1000 mg em pacientes pediátricos e adolescentes menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas (veja item “Advertências e Precauções”).

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

O índice de erradicação microbiológico global observado quando tratado com Cipro® XR 500 mg (94,5%) foi semelhante ao observado quando tratado com Cipro® 250 mg comprimido de liberação imediata administrado 2 x ao dia (93,7%). Os índices de erradicação dos patógenos mais comuns, para ambos os tratamentos foram: *Escherichia coli* 97,5% com Cipro® XR 500 mg e 97,2% com Cipro® 250 mg; *Enterococcus faecalis* 90,9% com Cipro® XR 500 mg e 81,0% com Cipro® 250 mg; *Klebsiella pneumoniae* 77,8% com Cipro® XR 500 mg e 78,6% com Cipro® 250 mg; *Proteus mirabilis* 91,7% com Cipro® XR 500 mg e 100% com Cipro® 250 mg; *Staphylococcus saprophyticus* 83,3% com Cipro® XR 500 mg e 100% com Cipro® 250 mg.



Science for a Better Life

O índice de erradicação microbiológico global observado quando tratado com Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg (89,0%) foi semelhante ao observado quando tratado com Cipro<sup>®</sup> 500 mg comprimidos de liberação imediata, administrado 2 x ao dia (85,0%). Os índices de erradicação dos patógenos mais comuns, para ambos os tratamentos foram: *Escherichia coli* 97,0% com Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg e 99,0% com Cipro<sup>®</sup> 500 mg; *Enterococcus faecalis* 100% com Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg e 67,0% com Cipro<sup>®</sup> 500 mg; *Klebsiella pneumoniae* 95,0% com Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg e 83,0% com Cipro<sup>®</sup> 500 mg; *Proteus mirabilis* 92,0% com Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg e 100% com Cipro<sup>®</sup> 500 mg. Quanto à avaliação clínica, os índices de cura clínica observados foram de 95,0% para Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg e de 91,5% para Cipro<sup>®</sup> 250 mg na população válida para a análise de eficácia. No seguimento tardio a cura se manteve em 80,9% e 83,9% dos casos, respectivamente, para Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg e Cipro<sup>®</sup> 250 mg.

Estes resultados foram consistentes com os resultados de erradicação. Em resumo, na população válida para a análise de eficácia, os índices de erradicação microbiológica e cura clínica obtidos foram de 94,5% e 95,0% para Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg e 93,7% e 91,5% para o grupo controle, respectivamente.

Quanto à avaliação clínica de Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg, os índices de cura clínica observados foram de 97,0% para Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg e de 94,0% para Cipro<sup>®</sup> 500 mg na população válida para a análise de eficácia. Os índices no seguimento tardio, a cura se manteve em 83,0% e 81,0%, respectivamente, para Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg e Cipro<sup>®</sup> 500 mg. Estes resultados foram consistentes com os resultados de erradicação microbiológica. Em resumo, na população válida para a análise de eficácia, os índices de erradicação microbiológica e clínica obtidos foram de 89,0% e 97,0% para Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg e 85,0% e 94,0% para o grupo controle, respectivamente.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **➤ Propriedades Farmacodinâmicas**

O ciprofloxacino é um agente antibacteriano quinolônico 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.

#### **➤ Mecanismo de Resistência**

A resistência in vitro ao ciprofloxacino é frequente por mutações 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



Science for a Better Life

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:**

*Enterococcus faecalis* (muitas cepas são somente moderadamente sensíveis)  
*Staphylococcus saprophyticus*

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

<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Providencia spp.</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Serratia marcescens</i>

Os seguintes microrganismos mostram um grau variável de sensibilidade ao ciprofloxacino: *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*.

#### ➤ **Propriedades Farmacocinéticas**

##### **- Absorção**

Cipro<sup>®</sup> XR comprimidos são formulados para liberar a droga a uma velocidade menor que a dos comprimidos de liberação imediata. Cerca de 35% da dose está contida na camada de liberação imediata e os 65% restantes na matriz de liberação lenta. Cipro<sup>®</sup> XR foi formulado para liberar toda a dose antes do comprimido alcançar a região distal



Science for a Better Life

do intestino delgado. A farmacocinética dos comprimidos de Cipro<sup>®</sup> XR não é alterada pela administração concomitante de alimentos.

### **Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg**

Após administração oral de Cipro<sup>®</sup> XR comprimidos de 500 mg, a absorção do ciprofloxacino é rápida e quase completa. A área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) após dose única é de 7,24 mg\*h/L (média geométrica). Entre 1 e 4 horas após administração atingem-se as concentrações plasmáticas máximas de 1,42 mg/L (média geométrica).

No estado de equilíbrio, a biodisponibilidade relativa atinge cerca de 97% (intervalo de confiança de 90%: 89 -107%).

### **Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg**

Após administração oral de Cipro<sup>®</sup> XR comprimidos de 1000 mg, a absorção do ciprofloxacino é rápida e quase completa. A área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) após dose única é de 15,3 mg\*h/L (média geométrica). Entre 1 e 4 horas após a administração são atingidas as concentrações plasmáticas máximas de 2,70 mg/L (média geométrica).

No estado de equilíbrio, a biodisponibilidade relativa atinge cerca de 98% (intervalo de confiança de 90%: 91 -105%).

### **- Distribuição**

A ligação protéica do ciprofloxacino é baixa (20 – 30%) e a substância no plasma encontra-se fundamentalmente 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.

Um estudo de administração de dose única a indivíduos sadios demonstrou que o ciprofloxacino penetra no tecido prostático, após administração de Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg. As concentrações médias de ciprofloxacino excederam de 4 mcg/mL, 1 a 3 horas depois de sua administração.

### **- Metabolismo**

Foram relatadas pequenas concentrações de 4 metabólitos, identificados como desetilenciprofloxacino (M1), sulfociprofloxacino (M2), oxociprofloxacino (M3) e formilciprofloxacino (M4). M1 a M3 apresentam atividade antimicrobiana 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.

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

#### **- Toxicidade aguda**



Science for a Better Life

A toxicidade aguda do ciprofloxacino após a administração oral pode ser classificada como muito baixa. Dependendo da espécie, a DL<sub>50</sub> após infusão intravenosa é 125-290 mg/kg.

#### **- Toxicidade Crônica**

##### **Estudos de Tolerabilidade Crônica 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 ação embriotóxica ou teratogênica 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 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 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



Science for a Better Life

tratamento, que ainda estavam presentes após cinco meses. Com doses terapêuticas não se observaram esses efeitos.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Hipersensibilidade ao 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**

**Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg**

➤ **Insuficiência renal**

**Para pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou concentração de creatinina sérica ≥ 2,0 mg/100 mL) deve ser prescrito Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg/dia e não Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg (veja Pacientes com insuficiência renal e hepática em “Posologia e modo de usar”).**

**Cipro<sup>®</sup> XR 500 e 1000 mg**

➤ **Crianças e adolescentes**

**Como outras drogas de sua classe, o 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 de ciprofloxacino (formulação de comprimido diferente do XR, suspensão e solução de infusão) 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 que pudessem ser relacionados ao uso do produto.**

**Não se recomenda o uso de Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg ou Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg a pacientes menores de 18 anos (veja Crianças e Adolescentes em “Posologia e Modo de usar”).**

➤ **Distúrbios cardíacos**

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

➤ **Hipersensibilidade**



Science for a Better Life

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 de ciprofloxacino deve ser interrompida e instituir-se tratamento médico adequado (por exemplo, tratamento para choque).

➤ **Sistema gastrintestinal**

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 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 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 ciprofloxacino (veja “Reações Adversas”).

➤ **Sistema musculoesquelético**

O ciprofloxacino deve ser utilizado com cuidado em pacientes com miastenia grave, uma vez que os sintomas podem ser exacerbados. Podem ocorrer tendinite e ruptura de tendão (predominantemente do tendão de Aquiles) com ciprofloxacino, algumas vezes bilateral, 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 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 cuidar para manter em repouso a extremidade afetada e evitar exercícios físicos inadequados (pois do contrário, aumentará o risco de ruptura de tendão). O ciprofloxacino deve ser usado com cuidado em pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento quinolônico.

➤ **Sistema nervoso**

O 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,



Science for a Better Life

redução do fluxo sanguíneo cerebral, lesão cerebral ou acidente vascular cerebral), o 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 têm sido relatados (veja “Reações Adversas”). Se ocorrerem convulsões, o ciprofloxacino deve ser descontinuado. Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo ciprofloxacino. Em casos raros, depressão ou reações psicóticas podem evoluir para ideias/pensamentos suicidas e comportamento autodestrutivo, como tentativa de suicídio ou suicídio (veja “Reações Adversas”). Caso o paciente desenvolva qualquer uma destas reações, o 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 ciprofloxacino. Pacientes em tratamento com 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 “Reações Adversas”).

➤ **Pele e anexos**

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

➤ **Citocromo P450**

O 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 e olanzapina). Pode-se observar um aumento das concentrações plasmáticas associado a efeitos indesejados específicos da droga devido à inibição de sua depuração metabólica pelo ciprofloxacino (veja “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 ciprofloxacino, podem afetar a habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas devido a reações do SNC (veja “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 indicam toxicidade reprodutiva. Baseado em estudos em animais, não se pode excluir que o



Science for a Better Life

medicamento possa causar danos à cartilagem articular no organismo fetal imaturo (veja “Dados Pré-Clínicos de Segurança”), portanto, o uso de ciprofloxacino não é recomendado durante a gravidez.

Estudos feitos com animais não evidenciaram efeitos teratogênicos (malformações) (veja “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 ciprofloxacino é excretado no leite materno. Devido ao potencial risco de dano articular, o uso de ciprofloxacino não é recomendado durante a amamentação (veja “Dados Pré-Clínicos de Segurança”).

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

- Formação de quelatos: A administração concomitante 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, 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<sub>2</sub>.

- Alimentos e produtos lácteos: A administração concomitante 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 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<sub>máx</sub> e a AUC do ciprofloxacino.



Science for a Better Life

- **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 ciprofloxacino. Houve potencialização do efeito hipotensivo e sedativo relacionada ao aumento das concentrações séricas (veja Citocromo P450 de “Advertências e Precauções”). Medicamentos contendo tizanidina não devem ser administrados com ciprofloxacino (veja “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 colocar a vida em risco ou ser fatais. Quando o uso da associação for inevitável, as concentrações séricas da teofilina deverão ser cuidadosamente monitoradas e a sua dose reduzida convenientemente (veja Citocromo P450, “Advertências e Precauções”).
  
- **Outros derivados de xantina:** Foi relatado que a administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo cafeína ou pentoxifilina (oxpentifilina) a concentração sérica destes derivados de xantina.
  
- **fenitoína:** Nível sérico alterado (diminuído ou aumentado) de fenitoína foi observado em pacientes recebendo 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 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 ciprofloxacino é descontinuado em pacientes que estejam recebendo ambos.
  
- **metotrexato:** A administração concomitante 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 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 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.



Science for a Better Life

- **Antagonistas da vitamina K:** A administração simultânea 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 ciprofloxacino com antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocoumarol, femprocumona ou fluindiona).
  
- **Antidiabéticos orais:** Tem sido relatada hipoglicemia quando ciprofloxacino e antidiabéticos orais, principalmente sulfonilureias (por exemplo, glibenclâmida, glimepirida), foram coadministrados, possivelmente por intensificar a ação do antidiabético oral (veja “Reações Adversas”).
  
- **duloxetina:** Estudos clínicos demonstraram que a administração concomitante de duloxetina com fortes inibidores da isoenzima CYP450 1A2, tais como a fluvoxamina, pode aumentar a AUC e  $C_{máx}$  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 em “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, aumentou a  $C_{máx}$  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 ciprofloxacino (veja Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”).
  
- **lidocaína:** Comprovou-se em indivíduos saudáveis que o uso concomitante de medicamentos contendo lidocaína com 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 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 ciprofloxacino (veja Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”).
  
- **sildenafil:** Após administração oral de 50 mg de sildenafil concomitantemente com 500 mg de ciprofloxacino, a  $C_{máx}$  e AUC de sildenafil foram aumentadas aproximadamente duas vezes em indivíduos saudáveis. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever o uso concomitante de ciprofloxacino e sildenafil, considerando os riscos e benefícios.



Science for a Better Life

➤ **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 ciprofloxacino.**

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

Os comprimidos devem ser mantidos na embalagem original, conservados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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:**

Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg e Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg são comprimidos revestidos, alongados, de cor branca.

**“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”**

**“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

➤ **Método de administração**

Para uso oral.

O comprimido de Cipro<sup>®</sup> XR deve ser ingerido inteiro, sem partir, triturar ou mastigar, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. Quando ingeridos com o estômago vazio, a substância ativa é absorvida mais rapidamente. Os comprimidos de Cipro<sup>®</sup> XR não devem ser administrados com produtos lácteos ou bebidas enriquecidas com sais minerais (por exemplo, leite, iogurte, suco de laranja enriquecido com cálcio) (veja “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).

➤ **Posologia**

Salvo prescrição médica em contrário, recomendam-se as seguintes doses diárias:

**Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg:** 1 x 500 mg uma vez ao dia por 3 dias para infecção aguda não complicada do trato urinário (cistite aguda).

**Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg:** 1 x 1000 mg uma vez ao dia por 7 a 14 dias para infecção complicada do trato urinário ou pielonefrite aguda não complicada.

➤ **Duração do tratamento**

A duração do tratamento depende da gravidade da doença e do curso clínico e bacteriológico. É essencial manter o tratamento durante pelo menos 3 dias após o desaparecimento da febre e dos sintomas clínicos. A duração média do tratamento é:  
- 3 dias para Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg em infecção aguda não complicada do trato urinário (cistite aguda);



Science for a Better Life

- 7 a 14 dias para Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg em infecção complicada do trato urinário incluindo pielonefrite aguda não complicada.

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

➤ **Pacientes Idosos**

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

➤ **Crianças e adolescentes**

A segurança e a eficácia de Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg ou 1000 mg em pacientes pediátricos e adolescentes menores que 18 anos de idade não foram estabelecidas (veja “Advertências e Precauções”).

➤ **Paciente com insuficiência renal e hepática**

**- Pacientes com insuficiência renal**

A) **Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg:** não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a grave (isto é, depuração de creatinina  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou concentração de creatinina sérica  $\geq 2,0$  mg/100 mL), incluindo pacientes em diálise renal ou pacientes com insuficiência hepática.

B) **Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg:**

**- Pacientes com insuficiência renal**

Para pacientes com depuração de creatinina entre 31 e 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL, não é necessário ajuste de dose.

Para pacientes com depuração de creatinina  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou concentração de creatinina sérica  $\geq 2,0$  mg/100 mL a dose máxima diária deverá ser de um comprimido de Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg. Não se recomenda o uso de Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg nesses pacientes.

**- Pacientes com insuficiência renal em hemodiálise**

Para pacientes com depuração de creatinina  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou concentração de creatinina sérica  $\geq 2,0$  mg/100 mL a dose máxima diária deverá ser de um comprimido de Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg no dia da diálise, após o procedimento. Não se recomenda o uso de Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg nesses pacientes.

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

A dose máxima diária deverá ser de um comprimido de Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg.

**- Pacientes com insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

**- Pacientes com insuficiência renal e hepática**



Science for a Better Life

Para pacientes com depuração de creatinina entre 31 e 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL não necessita ajuste de dose.

Para pacientes com depuração de creatinina  $\leq$  30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou concentração de creatinina sérica  $\geq$  2,0 mg/100 mL a dose máxima diária deverá ser de um comprimido de Cipro<sup>®</sup> XR 500 mg. Não se recomenda o uso de Cipro<sup>®</sup> XR 1000 mg nesses pacientes.

**“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”**

## 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 ciprofloxacino estão resumidas na tabela 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  $<$  1/100)

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

muito rara ( $<$  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	



Science for a Better Life

				<b>medula óssea (com risco para a vida)</b>	
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>			<b>Reação alérgica Edema alérgico/ angioedema</b>	<b>Reação anafilática Choque anafilático (com risco para a vida) Reações similares à doença do soro</b>	
<b>Distúrbios do metabolismo e nutricionais</b>		<b>Apetite e ingestão de alimentos diminuídos</b>	<b>Hiperglicemia Hipoglicemia</b>		
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>		<b>Hiperatividade psicomotora/ agitação</b>	<b>Confusão e desorientação Reação de ansiedade Sonhos anormais Depressão (potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo, como ideias/pensamentos suicidas e tentativa de suicídio) Alucinações</b>	<b>Reações psicóticas (potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo, como ideias/pensamentos suicidas e tentativa de suicídio ou suicídio)</b>	
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		<b>Cefaleia Tontura Distúrbios do sono Alterações do paladar</b>	<b>Parestesia e Disestesia Hipoestesia Tremores Convulsões (incluindo estado epilético) Vertigem</b>	<b>Enxaqueca Transtornos da coordenação Alterações do olfato Hiperestesia Hipertensão intracraniana (pseudotumor cerebral)</b>	<b>Neuropatia periférica e polineuropatia</b>
<b>Distúrbios visuais</b>			<b>Distúrbios visuais</b>	<b>Distorção visual das cores</b>	
<b>Distúrbios da audição e labirinto</b>			<b>Zumbido Perda de audição</b>	<b>Alteração da audição</b>	



Science for a Better Life

<b>Distúrbios cardíacos</b>			<b>Taquicardia</b>		<b>Prolongamento do intervalo QT Arritmia ventricular “Torsades de pointes”*</b>
<b>Distúrbios vasculares</b>			<b>Vasodilatação Hipotensão Síncope</b>	<b>Vasculite</b>	
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos</b>			<b>Dispneia (incluindo condições asmáticas)</b>		
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	<b>Náusea Diarreia</b>	<b>Vômito Dores abdominais e gastrintestinais Dispepsia Flatulência</b>		<b>Pancreatite</b>	
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>		<b>Aumento das transaminases Aumento da bilirrubina</b>	<b>Disfunção hepática Icterícia Hepatite (não infecciosa)</b>	<b>Necrose hepática (muito raramente progredindo para insuficiência hepática com risco para a vida)</b>	
<b>Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos</b>		<b>Rash cutâneo Prurido Urticária</b>	<b>Reações de fotossensibilidade e Vesículas</b>	<b>Petéquias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialment e com risco para a vida) Necrólise epidérmica tóxica (potencialment e com risco para a vida)</b>	<b>Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)</b>
<b>Distúrbios ósseos e do tecido conectivo</b>		<b>Artralgia</b>	<b>Mialgia Artrite Aumento do</b>	<b>Fraqueza muscular Tendinite</b>	



Science for a Better Life

e musculoesquelético			tônus muscular e cãibras	Ruptura de tendão (predominante mente 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 “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):

<b>Comum</b>	Vômito, aumento transitório das transaminases, rash cutâneo.
<b>Incomum</b>	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.
<b>Rara</b>	Pancitopenia, depressão da medula óssea, choque anafilático, reações psicóticas, enxaqueca, distúrbios do olfato, alteração da audição, vasculite, pancreatite, necrose hepática, petéquias, ruptura de tendão.



Science for a Better Life

**“Em casos 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, registrou-se 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 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.”**

MS - 1.0429.0056

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura  
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

**Bayer Pharma AG**

Leverkusen - Alemanha

Importado por:

**Bayer S.A.**

Rua Domingos Jorge, nº 1.100

04779-900 - Socorro - São Paulo - SP

C.N.P.J. nº 14.372.981/0001-02

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

**SAC 0800 7021241**

[sac@bayer.com](mailto:sac@bayer.com)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM  
RETENÇÃO DA RECEITA**



**VE0214-CCDS7**



Science for a Better Life

### 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
Não aplicável	Não aplicável	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Não aplicável	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências e Precauções	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada nas doses de 500 mg e 1000 mg em embalagem com 3 ou 7 comprimidos.



Science for a Better Life

# **Cipro<sup>®</sup> I.V. Flexibag**

Bayer S.A.

Solução para infusão

2 mg/mL



Science for a Better Life

## **Cipro<sup>®</sup> I.V. Flexibag ciprofloxacino**

### **APRESENTAÇÕES**

Solução para infusão na concentração de 0,2% com 5% de glicose, em bolsas flexíveis com 100 ou 200 mL.

### **USO INTRAVENOSO**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cipro<sup>®</sup> IV Flexibag contém:  
ciprofloxacino.....2 mg/mL de solução

Cada bolsa de Cipro<sup>®</sup> IV Flexibag de 100 mL de solução para infusão contém 200 mg de ciprofloxacino.

Cada bolsa de Cipro<sup>®</sup> IV Flexibag de 200 mL de solução para infusão contém 400 mg de ciprofloxacino.

Excipientes: ácido láctico, glicose, ácido clorídrico e água para injetáveis.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

##### **➤ Adultos**

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

- Trato respiratório: Cipro<sup>®</sup> 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*. Cipro<sup>®</sup> 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 imunossuppressores ou pacientes neutropênicos).



Science for a Better Life

Descontaminação intestinal seletiva em pacientes sob tratamento com imunossuppressores.

➤ **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 Cipro®. 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 Cipro®.

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).



Science for a Better Life

### ➤ **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.

### ➤ **Mecanismo de Resistência**

A resistência in vitro ao ciprofloxacino é frequente por mutações 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* e *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>	



Science for a Better Life

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 ou 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 “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>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 devida 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 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 ciprofloxacino a pacientes pediátricos, incluindo os efeitos na cartilagem, são limitados (veja “Advertências e Precauções”).

#### - Absorção



Science for a Better Life

As concentrações séricas máximas médias após infusão intravenosa de Cipro<sup>®</sup> são atingidas ao final da infusão. A farmacocinética do ciprofloxacino é linear dentro do intervalo posológico, até 400 mg por via intravenosa.

#### **- Distribuição**

A ligação protéica do ciprofloxacino é baixa (20 – 30%) e a substância no plasma encontra-se fundamentalmente 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  $C_{máx}$  e a AUC não foram dependentes da idade. Nenhum aumento notável de  $C_{máx}$  e AUC foi observado com doses múltiplas (10 mg/kg/3 x dia). Em 10 crianças menores de 1 ano com septicemia grave, a  $C_{máx}$  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.



Science for a Better Life

**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 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 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 ou 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 Cipro<sup>®</sup> deve ser utilizado em associação a um antibiótico apropriado.**



Science for a Better Life

➤ **Infecções por *Streptococcus pneumoniae***

Cipro<sup>®</sup> 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**

Cipro<sup>®</sup> está associado a casos de prolongamento de QT (veja “Reações Adversas”). As mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolonguem o QTc, uma vez que tendem a ter intervalo de 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 Cipro<sup>®</sup> 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 de 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 “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 de Cipro<sup>®</sup> deve ser interrompida e instituir-se tratamento médico adequado (por exemplo, tratamento para choque).

➤ **Sistema gastrintestinal**

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, Cipro<sup>®</sup> 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 Cipro<sup>®</sup>. No caso de qualquer sinal ou sintoma de doença hepática



Science for a Better Life

**(como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou abdômen inchado) 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 Cipro<sup>®</sup> (veja “Reações Adversas”).

➤ **Sistema músculoesquelético**

**Cipro<sup>®</sup> 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), às vezes bilateral, com Cipro<sup>®</sup>, 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 Cipro<sup>®</sup>. 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 cuidar para manter em repouso a extremidade afetada e evitar exercícios físicos inadequados (pois do contrário, aumentará o risco de ruptura de tendão). Cipro<sup>®</sup> deve ser usado com cuidado em pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento quinolônico.**

➤ **Sistema nervoso**

**Cipro<sup>®</sup>, 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), Cipro<sup>®</sup> 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 “Reações Adversas”). Se ocorrerem convulsões, Cipro<sup>®</sup> deve ser descontinuado. Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo Cipro<sup>®</sup>. Em casos raros, podem ocorrer depressão ou reações psicóticas, que podem evoluir para ideias/pensamentos suicidas e comportamento autodestrutivo, como tentativa ou suicídio (veja “Reações Adversas”). Caso o paciente desenvolva qualquer uma destas reações, Cipro<sup>®</sup> deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas.**

**Têm sido relatados casos de polineuropatia sensorial ou sensimotora, resultando em parestesias, hipoestésias, disestésias ou fraqueza em pacientes recebendo fluorquinolonas, incluindo Cipro<sup>®</sup>. Pacientes em tratamento com Cipro<sup>®</sup> 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 “Reações Adversas”).**

➤ **Pele e anexos**

**O ciprofloxacino pode induzir reações de fotossensibilidade na pele. Portanto, pacientes que utilizam Cipro<sup>®</sup> devem evitar a exposição direta e excessiva ao sol ou**



Science for a Better Life

à luz ultravioleta. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer fotossensibilização (por exemplo, reações tipo queimadura solar) (veja “Reações Adversas”).

➤ **Citocromo P450**

O 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 “Interações Medicamentosas”).

➤ **Reações no local da injeção**

Têm-se documentado reações no local da aplicação com o uso endovenoso de Cipro<sup>®</sup> (veja “Reações Adversas”), mais frequentes se o tempo de infusão for menor ou igual a 30 minutos, que desaparecem rapidamente ao término da infusão. A administração subsequente não é contraindicada, a não ser que as reações reapareçam ou se agravem.

Cipro<sup>®</sup> solução para infusão em bolsa flexível contém glicose, o que deve ser considerado nos pacientes com diabetes mellitus. O conteúdo de glicose na bolsa de 100 mL é 5 g e na bolsa de 200 mL é 10 g.

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

“Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.”

➤ **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 “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”), portanto, o uso de Cipro<sup>®</sup> não é recomendado durante a gravidez.

Estudos feitos com animais não evidenciaram efeitos teratogênicos (malformações) (veja “Dados Pré-Clínicos de Segurança”).



Science for a Better Life

**“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 Cipro<sup>®</sup> não é recomendado durante a amamentação (veja “Dados Pré-Clínicos de Segurança”).**

#### **➤ 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. 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 portadores de fibrose cística, não revelou qualquer evidência de danos a cartilagens ou articulações. 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: Cipro<sup>®</sup>, 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 “Advertências e Precauções”).**

**- probenecida: A probenecida interfere na secreção renal do ciprofloxacino. A administração concomitante de medicamentos contendo probenecida e Cipro<sup>®</sup> aumenta a concentração sérica de ciprofloxacino.**

**- tizanidina: Em um estudo clínico com voluntários sadios houve um aumento nas concentrações séricas de tizanidina (aumento de  $C_{máx}$ : 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 em “Advertências e Precauções”). Medicamentos contendo tizanidina não devem ser administrados com Cipro<sup>®</sup> (veja “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 em “Advertências e Precauções”).**



Science for a Better Life

- **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 Cipro<sup>®</sup> 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 Cipro<sup>®</sup> e fenitoína, para evitar a perda do controle de crises associadas aos níveis diminuídos de fenitoína e para evitar reações adversas relacionadas à superdose de fenitoína quando Cipro<sup>®</sup> é descontinuado em pacientes que estejam recebendo ambos.

- **metotrexato:** A administração concomitante de Cipro<sup>®</sup> 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 Cipro<sup>®</sup>.

- **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 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 Cipro<sup>®</sup> 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 (relação normal internacional) torna-se difícil de ser avaliada. A RNI deve ser frequentemente monitorada durante e logo após a coadministração de ciprofloxacino com antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocoumarol, femprocumona ou fluindiona).

- **Agentes antidiabéticos orais:** Foi relatada hipoglicemia quando Cipro<sup>®</sup> e antidiabéticos orais, principalmente sulfonilureias (por exemplo, glibenclamida, glimepirida), foram coadministradas, possivelmente por intensificar a ação do antidiabético oral (veja “Reações Adversas”).

- **duloxetina:** Estudos clínicos demonstraram que a administração concomitante de duloxetina com fortes inibidores da isoenzima CYP450 1A2, tais como a fluvoxamina, pode aumentar a AUC e C<sub>máx</sub> da duloxetina. Embora nenhum dado clínico esteja disponível sobre uma possível interação com ciprofloxacino, efeito



Science for a Better Life

similar pode ser esperado da administração concomitante (veja Citocromo P450 em “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 Cipro<sup>®</sup> (veja Citocromo P450 em “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 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 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 Cipro<sup>®</sup> (veja Citocromo P450 em “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 Cipro<sup>®</sup> e sildenafil, considerando os riscos e benefícios.

#### ➤ 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 Cipro<sup>®</sup>.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cipro<sup>®</sup> I.V Flexibag deve ser conservado na embalagem original, em temperatura ambiente (ambiente com temperatura entre 15°C e 30°C), protegido da luz. Evitar o calor excessivo (ambiente com temperatura superior a 30°C). Evite armazenar a solução sob refrigeração, pois pode ocorrer precipitação, embora esta se redissolva à temperatura ambiente. A solução para infusão é sensível à luz; portanto, só deve ser retirada da embalagem externa no momento do uso. Uma vez retirada da embalagem, a solução para infusão permanece estável por três dias, à luz natural. Cipro<sup>®</sup> I.V Flexibag tem prazo de validade 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.”



Science for a Better Life

➤ **Características organolépticas:**

Cipro<sup>®</sup> é uma solução para aplicação intravenosa (infusão), límpida, incolor à levemente amarelada.

O pH da solução para infusão varia de 3,5 a 4,6.

**“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”**

**“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cipro<sup>®</sup> deve ser administrado por via intravenosa, por no mínimo 60 minutos. A infusão deve ser lenta, em veia de grande calibre, para minimizar o desconforto do paciente e reduzir os riscos de irritação venosa.

Utilizar apenas solução límpida.

Nenhuma adição deve ser feita à solução para infusão de Cipro<sup>®</sup> com 5% de glicose, contida na bolsa flexível. Por causa da fotossensibilidade da solução, retirar a bolsa da embalagem somente no momento do uso. Sua eficácia se mantém por 3 dias sob condições de luz natural.

Evitar armazenar a solução sob refrigeração, pois pode ocorrer precipitação, embora esta se redissolva à temperatura ambiente.

## POSOLOGIA

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

➤ **Adultos**

Dose diária recomendada de Cipro<sup>®</sup> intravenoso em adultos

Indicações		Dose diária para adultos de ciprofloxacino (mg) intravenoso
Infecções do trato respiratório (dependendo da gravidade e do microrganismo)		2 x 200 mg a 400 mg
Infecções do trato urinário:	Aguda, não complicada	2 x 100 mg
	Cistite em mulheres (antes da menopausa)	Dose única 100 mg
	Complicada	2 x 200 mg
Gonorreia: - extragenital - aguda, não complicada		2 x 100 mg dose única 100 mg
Diarreia		2 x 200 mg
Outras infecções (vide indicações)		2 x 200 a 400 mg
Infecções graves, com risco para a vida: Principalmente quando causadas por <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> ou	Pneumonia estreptocócica	3 x 400 mg
	Infecções recorrentes em fibrose cística	
	Infecções ósseas e das articulações	
	Septicemia	



Science for a Better Life

<i>Streptococcus</i>	Peritonite	
----------------------	------------	--

➤ **Idosos**

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

➤ **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 exacerbação pulmonar aguda associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, na dose de 10 mg/kg i.v., 3 vezes por dia (dose máxima diária de 1200 mg).

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

Adultos: Administração intravenosa: 400 mg i.v., duas vezes por dia.

Crianças: Administração intravenosa: 10 mg/kg, duas vezes por dia. Não se deve exceder o teto máximo de 400 mg por dose (dose diária máxima: 800 mg).

A administração do medicamento deve começar o mais rapidamente possível após suspeita ou confirmação de exposição.

➤ **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: 1 dia, nos casos de gonorreia aguda não complicada e cistite; até 7 dias, nos casos de infecção renal, 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 na insuficiência renal e hepática**

**Adultos**

**- Pacientes com insuficiência renal**

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 Cipro<sup>®</sup> por via intravenosa deverá ser de 800 mg/dia.



Science for a Better Life

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 Cipro<sup>®</sup> por via intravenosa deverá ser de 400 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 ciprofloxacino por via intravenosa deverá ser de 800 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 Cipro<sup>®</sup> por via intravenosa deverá ser de 400 mg/dia, nos dias de diálise, após o procedimento.

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

Acrescentar Cipro<sup>®</sup> solução ao dialisado (intraperitoneal): 50 mg de ciprofloxacino/litro de dialisado, administrado 4 vezes por dia, a cada 6 horas.

**- 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 ciprofloxacino por via intravenosa deverá ser de 800 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 ciprofloxacino por via intravenosa deverá ser de 400 mg/dia.

**- 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 relacionadas 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 Cipro<sup>®</sup> estão resumidas abaixo. Dentro dos grupos de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Frequências são definidas como:**

**muito comum (≥ 1/10)**

**comum (≥ 1/100 a < 1/10)**

**incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)**



Science for a Better Life

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

muito rara ( $< 1/10.000$ )

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.**



Science for a Better Life

**- 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:** exantema, 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.



Science for a Better Life

**- Distúrbios gerais e condições no local da administração:**

**Reações comuns:** reação no local da injeção.

**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 “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):

<b>Comum:</b>	<b>Vômito, aumento transitório das transaminases, rash cutâneo</b>
<b>Incomum:</b>	<b>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</b>
<b>Raras:</b>	<b>Pancitopenia, depressão da medula óssea, choque anafilático, reações psicóticas, enxaqueca, distúrbios do olfato, alteração da audição, vasculite, pancreatite, necrose hepática, petéquias, ruptura de tendão</b>

**Crianças**

A incidência de artropatia, mencionada acima, refere-se a dados coletados em estudos com adultos. Em crianças, artropatia é relatada frequentemente (veja “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, registrou-se 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



Science for a Better Life

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.”**

MS - 1.0429.0056

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura  
CRF-SP n° 16532

Fabricado por:

**Bayer Pharma AG**

Leverkusen - Alemanha

Importado por:

**Bayer S.A.**

Rua Domingos Jorge, n° 1.100  
04779-900 - Socorro - São Paulo - SP  
C.N.P.J. n° 14.372.981/0001-02  
[www.bayerhealthcare.com.br](http://www.bayerhealthcare.com.br)

**SAC 0800 7021241**

**sac@bayer.com**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**



**VE0214-CCDS16**



Science for a Better Life

### 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
Não aplicável	Não aplicável	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Não aplicável	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências e Precauções	VP/VPS	Solução para infusão na concentração de 0,2% com 5% de glicose, em bolsas flexíveis com 100 ou 200 mL