

**PROFLOX**  
**(cloridrato de ciprofloxacino)**

**EMS SIGMA PHARMA LTDA**

comprimido revestido  
250mg e 500mg

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### PROFLOX

(cloridrato de ciprofloxacino)

### APRESENTAÇÕES

PROFLOX 250 mg. Embalagem contendo 4, 6, 10 e 14 comprimidos revestidos

PROFLOX 500 mg. Embalagem contendo 4, 6, 10 e 14 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 250 mg contém:

cloridrato de ciprofloxacino monoidratado\* ..... 307,50 mg

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

\*equivalente a 250 mg de ciprofloxacino.

\*\*hipromelose + macrogol, etilcelulose, croscarmelose sódica, amido, estearato de magnésio, dióxido de titânio, povidona, cloreto de metileno.

Cada comprimido revestido de 500 mg contém:

cloridrato de ciprofloxacino

monoidratado\* .....582,22 mg

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

\*equivalente a 500 mg de ciprofloxacino.

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

##### ➤ Adultos

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

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

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

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

Descontaminação intestinal seletiva em pacientes sob tratamento com imunossupressores.

### ➤ **Crianças**

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

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

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

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Os resultados das experiências clínicas realizadas e documentadas demonstraram que os microrganismos causadores das infecções foram erradicados em 81,9% dos casos<sup>1</sup>. Clinicamente, quase 94,2% dos pacientes apresentaram melhora acentuada ou recuperação completa<sup>1</sup>.

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

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

Trato respiratório inferior e superior.....	>85% <sup>2,3</sup>
Trato urinário não complicadas .....	>90% <sup>4</sup>
Trato urinário complicadas .....	97 - 100% <sup>5</sup>
Pele e tecidos moles .....	90% <sup>1,6</sup>
Ossos e articulações .....	75% <sup>7,8</sup>
Gastrointestinais .....	100% <sup>9,10</sup>
Bacteremia/septicemia .....	94% <sup>11</sup>
Ginecológicas .....	92% <sup>12</sup>
Otite maligna externa .....	90% <sup>13,15</sup>
Prostatite crônica .....	84 - 91% <sup>14</sup>

## Referências Bibliográficas

1. Schacht P, Arcieri G, Branolte J, et al. Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. *Infection* 1988; 16 (Suppl.1): 29-44.
2. Moller M. Ciprofloxacin therapy in outpatients with lower respiratory tract infections. *International Journal of Clinical Practice* 1990; 6 (Suppl. 1): 72-76.
3. Piccirillo JF, Parnes SM. Ciprofloxacin for the treatment of chronic ear disease. *Laryngoscope* 99 1990; 510-513.
4. Abbas AMA, Chandra V, Dongaonkar PP, et al. Ciprofloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of urinary tract infections on general practice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1989; 24: 235-239.
5. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987; 31: 148-150.
6. Campoli-Richards DM, Monk JP, Price A, et al. Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1988; 35: 373-447.
7. Norrby SR. Ciprofloxacin in the treatment of acute and chronic osteomyelitis: a review. *Scandinavian Journal of Infection Diseases* 1989; 60 (Suppl.): 74-78.
8. Trexler Hessen M, Levison ME. Ciprofloxacin for the treatment of osteomyelitis: a review. *Journal of Foot Surgery* 1989; 28: 100-105.
9. Pithie AD, Wood MJ. Treatment of typhoid fever and infections diarrhoea with ciprofloxacin, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1990; 26 (Suppl. F): 47-53.
10. Stanley PJ, Flegg PJ, Mandai BK, et al. Open study of ciprofloxacin in enteric fever. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1989; 23: 789-791.
11. Bouza E, Díaz-López MD, Bernaldo de Quirós JCL, et al. The Spanish Group for the Study of Ciprofloxacin. Ciprofloxacin in patients with bacteremic infection. *American Journal of Medicine* 1989; 87 (Suppl. 5A): 228-331.
12. Fischbach F, Deckardt R, Graeff H, et al. Comparison of ciprofloxacin metronidazole versus cefoxitin/doxycycline in the treatment of pelvic inflammatory disease. Proceedings of the 3rd International Symposium on New Quinolones, Vancouver, 12-14 Jul, 1990, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, pp. 11-13, 1990.
13. Levenson MJ, Parisier SC, Dolitsky J, et al. Ciprofloxacin: drug of choice in the treatment of malignant external otitis (MEO). *Laryngoscope* 1991; 101: 821-824.
14. Langemeyer TNM, et al. Treatment of chronic bacterial prostatitis with ciprofloxacin. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific* 1987; 9 (Suppl.): 78-81.
15. Gehanno P. Ciprofloxacin in the treatment of malignant external otitis. *Chemotherapy* 1994; 40 (Suppl. 1): 35-40.
16. Gelfand S. M., M.D., Simmons P. B., M.D., Craft B. R., R.N., Grogan J.T., M.T.-A.S.C.P. et al. Brief Report: Clinical Study of Intravenous and Oral Ciprofloxacin in Complicated Bacterial Infections. *The American Journal of Medicine* 1989; 87 (suppl. 5A): 235-237.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### ➤ **Propriedades farmacodinâmicas**

O ciprofloxacino é um agente antibacteriano 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 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 tetraciclina podem não interferir na atividade antibacteriana do ciprofloxacino e não se conhece nenhuma resistência cruzada entre o ciprofloxacino e outros grupos antimicrobianos. Os microrganismos resistentes a esses medicamentos podem ser sensíveis ao ciprofloxacino.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Inalação de antraz – Informação adicional

As concentrações séricas de ciprofloxacino atingidas em humanos servem como um indicativo razoavelmente adequado para prever o benefício clínico e fornecem a base para esta indicação. Em adultos e crianças tratados por via oral e endovenosa, as concentrações de ciprofloxacino atingem ou superam as concentrações séricas médias de ciprofloxacino que proporcionam melhora estatisticamente significativa de sobrevivência de macacos Rhesus no modelo de inalação de antraz (veja o item “Posologia e modo de usar”).

Foi realizado um estudo controlado com placebo em macacos Rhesus expostos a uma dose média inalada de 11 DL50 ( $\sim 5,5 \times 10^5$ ) esporos (faixa de 5-30 DL50) 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**

Após a administração oral de doses únicas de 250 mg, 500 mg e 750 mg de comprimidos revestidos de PROFLOX, o ciprofloxacino é absorvido rápida e amplamente principalmente através do intestino delgado, atingindo as concentrações séricas máximas 1 a 2 horas depois.

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

#### **- Distribuição**

A ligação protéica do ciprofloxacino é baixa (20 – 30%) e a substância 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 DL50 após infusão intravenosa é 125-290 mg/kg.

#### **- Toxicidade Crônica**

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

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

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

#### **- Carcinogenicidade**

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

#### **- Toxicologia da reprodução**

**Estudos de fertilidade em ratas:** o 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, o PROFLOX deve ser utilizado em associação a um antibiótico apropriado.

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

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

### **➤ Infecções do trato genital**

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

### **➤ Distúrbios cardíacos**

O PROFLOX está associado a casos de prolongamento de QT (veja o item “Reações Adversas”). As mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolonguem o QTc, uma vez que tendem a ter intervalo QTc basal mais longo em comparação aos homens. Pacientes idosos também podem ser mais sensíveis aos efeitos associados ao medicamento sobre o intervalo QT. Deve-se ter cautela ao utilizar o PROFLOX 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 do PROFLOX 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 PROFLOX deve ser descontinuado e deve ser iniciado tratamento terapêutico apropriado (por exemplo, vancomicina por via oral, na dose de 250 mg, quatro vezes por dia). Medicamentos que inibem o peristaltismo são contraindicados nesta situação.

➤ **Sistema hepatobiliar**

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

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

➤ **Sistema músculo esquelético**

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

Podem ocorrer tendinite e ruptura do tendão (predominantemente do tendão de Aquiles), algumas vezes bilateral, com o PROFLOX, mesmo dentro das primeiras 48 horas de tratamento. Podem ocorrer inflamação e ruptura de tendão mesmo até vários meses após a descontinuação da terapia com o PROFLOX. O risco de tendinopatia pode estar aumentado em pacientes idosos ou pacientes tratados concomitantemente com corticosteroides.

Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, distensão dolorosa, inflamação), deve-se consultar um médico e suspender o tratamento com o antibiótico. Deve-se manter em repouso a extremidade afetada e evitar exercícios físicos inadequados (pois do contrário, aumentará o risco de ruptura de tendão). O PROFLOX deve ser usado com cuidado em pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento quinolônico.

➤ **Sistema nervoso**

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

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

➤ **Pele e anexos**

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

➤ **Citocromo P450**

O 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, duloxetine, ropinirol, clozapina, olanzapina). Pode-se observar um aumento das concentrações plasmáticas associado a efeitos indesejáveis específicos da droga devido à inibição de sua depuração metabólica pelo ciprofloxacino (veja item “Interações Medicamentosas”).

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

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

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

➤ **Gravidez e lactação**

**Gravidez**

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

**Estudos feitos com animais não evidenciaram efeitos teratogênicos (malformações)**

(veja item “Dados Pré-Clínicos de Segurança”).

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

#### **Lactação**

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

➤ **Uso em idosos**

Vide “Posologia – Idosos”.

➤ **Uso em crianças e adolescentes**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

- Formação de quelatos: A administração concomitante do PROFLOX e medicamentos contendo cátions polivalentes, suplementos minerais (por exemplo, cálcio, magnésio, alumínio, ferro), polímeros ligantes de fosfato (por exemplo, sevelâmer, carbonato de lantânio), sucralfato ou antiácidos e medicamentos altamente tamponados (por exemplo, comprimidos de didanosina) contendo magnésio, alumínio, ou cálcio, reduz a absorção do ciprofloxacino. Portanto, o PROFLOX 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 do PROFLOX e laticínios ou bebidas enriquecidas com minerais (por exemplo, leite, iogurte, suco de laranja enriquecido com cálcio) deve ser evitada porque a absorção do cloridrato de ciprofloxacino pode ser reduzida. Contudo, o cálcio da dieta, proveniente da alimentação normal, não afeta significativamente a absorção.

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

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

- omeprazol: A administração concomitante do cloridrato de ciprofloxacino e medicamentos contendo omeprazol reduz ligeiramente a  $C_{m\acute{a}x}$  e a AUC do cloridrato de ciprofloxacino.

- tizanidina: Em um estudo clínico com voluntários sadios houve um aumento nas concentrações séricas de tizanidina (aumento da  $C_{m\acute{a}x}$ : 7 vezes, variação: 4 a 21 vezes; aumento da AUC: 10 vezes, variação: 6 a 24 vezes) quando administrada concomitantemente com o PROFLOX. Houve potencialização do efeito hipotensivo e sedativo relacionada ao aumento das concentrações séricas (veja item Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”). Medicamentos contendo tizanidina não devem ser administrados com o cloridrato de ciprofloxacino (veja item “Contraindicações”).

- teofilina: A administração concomitante do cloridrato de ciprofloxacino e medicamentos contendo teofilina pode produzir aumento indesejável das concentrações séricas de teofilina. Isto pode causar efeitos indesejáveis induzidos pela teofilina. Em casos muito raros, esses efeitos indesejáveis podem pôr a vida em risco ou ser fatais. Quando o uso da associação for inevitável, as concentrações séricas da teofilina deverão ser cuidadosamente monitoradas e sua dose reduzida convenientemente (veja item Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”).

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

- fenitoína: Nível sérico alterado (diminuído ou aumentado) de fenitoína foi observado em pacientes recebendo o cloridrato de ciprofloxacino e fenitoína concomitantemente. É recomendado o monitoramento da terapia com fenitoína, incluindo medições de concentração sérica de fenitoína, durante e imediatamente após a coadministração do PROFLOX 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 PROFLOX é descontinuado em pacientes que estejam recebendo ambos.

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

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

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

- Antagonistas da vitamina K: A administração simultânea do cloridrato de ciprofloxacino com antagonistas da vitamina K pode aumentar seus efeitos anticoagulantes. O risco pode variar conforme a infecção subjacente, idade e condição geral do paciente de modo que a contribuição do cloridrato de ciprofloxacino para elevar a RNI (razão normalizada

internacional) torna-se difícil de ser avaliada. A RNI deve ser frequentemente monitorada durante e logo após a coadministração do PROFLOX com antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocumarol, femprocumona ou fluindiona).

- Agentes antidiabéticos orais: Tem sido relatada hipoglicemia quando o PROFLOX e antidiabéticos orais, principalmente sulfonilureias (por exemplo, glibenclamida, glimepirida), foram coadministradas, possivelmente por intensificar a ação do antidiabético oral (veja item “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 o ciprofloxacino, efeito similar pode ser esperado da administração concomitante (veja item Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”).

- ropinirol: Em um estudo clínico mostrou-se que o uso concomitante do cloridrato de ciprofloxacino e ropinirol, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do citocromo P450, aumenta a  $C_{máx}$  e AUC de ropinirol em 60% e 84%, respectivamente. É recomendado monitorar adequadamente os efeitos indesejáveis e realizar o ajuste de dose de ropinirol durante e logo após a coadministração com o cloridrato de ciprofloxacino (veja item Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”).

- lidocaína: Comprovou-se em indivíduos sadios que o uso concomitante de medicamentos contendo lidocaína com o cloridrato de ciprofloxacino, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do citocromo P450, reduz a depuração da lidocaína administrada por via intravenosa em cerca de 22%. O tratamento com lidocaína foi bem tolerado, contudo pode ocorrer uma interação com o cloridrato de ciprofloxacino se administrado concomitantemente, acompanhado de efeitos secundários.

- clozapina: A concentração sérica da clozapina e da N-desmetilclozapina aumentou em 29% e 31%, respectivamente, após administração simultânea do cloridrato de ciprofloxacino 250 mg com clozapina durante 7 dias. Recomenda-se realizar monitoramento clínico e ajuste de dose de clozapina apropriadamente durante e logo após a coadministração com o PROFLOX (veja item Citocromo P450 em “Advertências e Precauções”).

- sildenafil: Após administração oral de 50 mg de sildenafil concomitantemente com 500 mg de cloridrato 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 PROFLOX 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 do PROFLOX.

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

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

**“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.” “Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”**

**Características organolépticas:**

O PROFLOX 250mg é um comprimido revestido na cor branca, circular, biconvexo e monossectado.

O PROFLOX 500mg é um comprimido revestido na cor laranja, circular, biconvexo e monossectado.

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

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

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

### **MODO DE USAR**

Para uso oral.

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

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

#### **➤ Duração do tratamento**

A duração do tratamento depende da gravidade da doença e do curso clínico e bacteriológico. É essencial manter-se o tratamento durante pelo menos 3 dias após o desaparecimento da febre e dos sintomas clínicos. Duração média do tratamento em adultos: 1 dia nos casos de gonorreia aguda não complicada e cistite; até 7 dias nos casos de infecção renal, do trato urinário e cavidade abdominal; durante todo o período neutropênico em pacientes com defesas orgânicas debilitadas; máximo de 2 meses nos casos de osteomielite; 7 a 14 dias em todas as outras infecções.

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

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

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

### **Crianças e Adolescentes**

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

## POSOLOGIA

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

### ➤ Adultos

Dose diária recomendada de ciprofloxacino oral em adultos

Indicações		Dose diária para adultos de ciprofloxacino (mg) via oral
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 do cloridrato de ciprofloxacino em pacientes pediátricos com fibrose cística (idade entre 5 e 17 anos) e com exacerbação

pulmonar aguda associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, na dose oral de 20 mg de cloridrato de ciprofloxacino/kg de peso corporal, duas vezes por dia (dose máxima diária de 1.500 mg de cloridrato de ciprofloxacino).

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

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

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

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

**Idosos**

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

➤ **Posologia na insuficiência renal ou hepática**

**Adultos**

**- Pacientes com insuficiência renal**

Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL a dose máxima diária de cloridrato de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 1000 mg/dia.

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

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

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

**- Pacientes com insuficiência hepática**

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

**- Pacientes com insuficiência renal e hepática**

Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL a dose máxima diária de cloridrato de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 1000 mg.



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

### **Crianças**

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Resumo do perfil de segurança

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

### **Lista de reações adversas**

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

Frequências são definidas como:

muito comum ( $\geq 1/10$ )

comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ )

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

muito rara ( $\leq 1/10.000$ )

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

#### **- Infecções e infestações:**

Reações incomuns: superinfecções micóticas.

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

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático :

- Reações incomuns: eosinofilia.

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

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

#### **- Distúrbios do sistema imunológico:**

Reações raras: reação alérgica e edema alérgico/angioedema.

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

#### **- Distúrbios metabólicos e nutricionais:**

Reações incomuns: apetite e ingestão de alimentos diminuídos.

Reações Raras: hiperglicemia, hipoglicemia.

#### **- Distúrbios psiquiátricos:**

Reações incomuns: hiperatividade psicomotora/agitação.

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

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

**- Distúrbios do sistema nervoso:**

Reações incomuns: cefaleia, tontura, distúrbios do sono e alterações do paladar. Reações raras: parestesia e disestesia, hipoestesia, tremores, convulsões (incluindo estado epilético) e vertigem.

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

Frequência desconhecida: neuropatia periférica e polineuropatia.

**- Distúrbios visuais:**

Reações raras: distúrbios visuais.

Reações muito raras: distorção visual das cores.

**- Distúrbios da audição e labirinto:**

Reações raras: zumbido e perda da audição.

Reações muito raras: alteração da audição.

**- Distúrbios cardíacos:**

Reações raras: taquicardia.

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

**- Distúrbios vasculares**

Reações raras: vasodilatação, hipotensão e síncope.

Reações muito raras: vasculite.

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

Reações raras: dispneia (incluindo condições asmáticas).

**- Distúrbios gastrintestinais :**

Reações comuns: náusea e diarreia.

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

Reações muito raras: pancreatite.

**- Distúrbios hepatobiliares:**

Reações incomuns: aumento das transaminases e aumento da bilirrubina.

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

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

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

Reações incomuns: rash cutâneo, prurido e urticária.

Reações raras: reações de fotossensibilidade e vesículas.

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

Frequência desconhecida: pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA).

**- Distúrbios ósseos e do tecido conectivo e musculo esquelético:**

Reações incomuns: artralgia.

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

Reações muito raras: fraqueza muscular, tendinite, ruptura de tendão

(predominantemente do tendão de Aquiles) e exacerbação dos sintomas de miastenia grave.

**- Distúrbios renais e urinários :**

Reações incomuns: disfunção renal.

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

**- Distúrbios gerais:**

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

Reações raras: edema e sudorese (hiperidrose).

Reações muito raras: alteração da marcha.

**- Investigações:**

Reações incomuns: aumento da fosfatase alcalina no sangue. Reações

raras: nível anormal de protrombina e aumento da amilase.

Frequência desconhecidas: aumento da razão normalizada internacional (RNI) (em pacientes tratados com antagonistas de vitamina K).

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

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

<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 o item “Advertências e Precauções”).

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

## **10. SUPERDOSE**

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

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

## **DIZERES LEGAIS**

MS – 1.3569.0627

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF - SP nº 22.883

Registrado por: **EMS Sigma Pharma Ltda.**

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31 - INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS S/A.**

Hortolândia/SP

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



### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/10/2014	0884649/14-9	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	PROFLOX 500 mg. Embalagem contendo 4, 6, 10 e 14 comprimidos revestidos.
10/05/2016	1717766/16-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	PROFLOX 500 mg. Embalagem contendo 4, 6, 10 e 14 comprimidos revestidos.
01/09/2016	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	-2. Resultados de eficácia (VPS) 6. Como devo usar este medicamento? (VP)	VP/VPS	PROFLOX 250 mg. Embalagem contendo 4, 6, 10 e 14 comprimidos revestidos PROFLOX 500 mg. Embalagem contendo 4, 6, 10 e 14 comprimidos revestidos

PROFLOX<sup>®</sup>  
(cloridrato de ciprofloxacino)

EMS SIGMA PHARMA LTDA

comprimido revestido  
750mg

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Proflox®

cloridrato de ciprofloxacino

### APRESENTAÇÃO:

Comprimidos revestidos 750 mg: caixa contendo 4, 6, 10 e 14 comprimidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de 750 mg contém:

cloridrato de ciprofloxacino monoidratado\* ..... 873,320 mg

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

\* equivalente a 750,000 mg de ciprofloxacino.

\*\* povidona, croscarmelose sódica, amido, estearato de magnésio, álcool etílico, hipromelose + macrogol, etilcelulose, dióxido de titânio, cloreto de metileno.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

#### Adultos

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

· Trato respiratório: Proflox® pode ser considerado como tratamento recomendável em casos de pneumonias causadas por *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Branhamella*, *Legionella* e *Staphylococcus*. Proflox® 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* e *Staphylococcus*.

· Proflox® não deve ser usado no tratamento de amidalite aguda (*angina tonsillar*).

· Olhos.

· Rins e/ou trato urinário eferente.

· Órgãos genitais, inclusive anexite, gonorréia e prostatite.

· Cavidade abdominal (ex. 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 (ex. pacientes em uso de imunossuppressores ou pacientes neutropênicos).

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.

#### Antroz 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

Em um grande estudo multicêntrico realizado no Japão a eficácia clínica do Ciprofloxacino oral na dosagem de 200mg a 1200mg diária dividida em 2 a 3 doses foi avaliada em 542 pacientes com

infecção do trato respiratório baixo. Resultados excelentes e bons foram obtidos em 81 dos 100 pacientes com pneumonia bacteriana, 94 dos 121 pacientes (77,7%) com bronquiectasia infectada e 149 dos 214 pacientes (69,6%) com exacerbação aguda da bronquite crônica. As taxas de eficácia clínica foi geralmente superior a 75% para as infecções causadas por muitos organismos Gram-Positivos e Gram-Negativos. Em estudo do tratamento de 25 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, o uso de ciprofloxacino 750 mg duas vezes ao dia por 3 a 6 dias sucedido por ciprofloxacino 500 mg duas vezes o dia por 4 a 7 dias resultou em 100% de cura. Em um estudo comparativo, o tratamento de 564 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade com ciprofloxacino 750 mg 2 vezes ao dia ou temafloxacino 600mg, resultou em cura ou melhora clínica em mais de 93% dos pacientes de ambos os grupos. Em um estudo comparativo, 50 pacientes com pneumonia nosocomial foram randomizados a utilizar ciprofloxacino parenteral sucedido por ciprofloxacino 750 mg duas vezes ao dia ou ceftriaxone endovenoso, sucedido por ceftriaxone intramuscular. O uso de ciprofloxacino se mostrou tão seguro e eficaz quanto o uso de ceftriaxone.

Em um estudo aberto, prospectivo, 22 pacientes com osteomielite foram eleitos para utilizar ciprofloxacino 750 mg duas vezes ao dia por um período médio de 2,85 meses. A cura foi observada em 95% dos pacientes, sendo náusea o único efeito colateral observado em 1 paciente. Concluiu-se que o ciprofloxacino oral é um tratamento efetivo, conveniente e seguro em pacientes com osteomielite.

Em um estudo comparativo de eficácia no tratamento de infecções de pele superficial e/ou abscessos, o uso de ciprofloxacino na dosagem de 750mg duas vezes ao dia durante um período de 7 a 28 dias demonstrou taxa de cura de 99%.

1. Campoli-Richards DM et al Ciprofloxacino. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. 35(4):373-447.1988.
2. Chrysanthopoulos CJ, Bassaris HP. Use of oral ciprofloxacino in community-acquired pneumonia. J Chemother. 1(2):103-6, 1989.
3. Lindsay G, Scorer HJ, Carnegie CM. Safety and efficacy of temafloxacino versus ciprofloxacino in lower respiratory tract infections: a randomized, double-blind trial. J Antimicrob Chemother. 30(1):89-100, 1992.
4. Hirata-Dulas CA, Stein DJ, Guay DR, Gruninger RP, Peterson PK. A randomized study of ciprofloxacino versus ceftriaxone in the treatment of nursing home-acquired lower respiratory tract infections. J Am Geriatr Soc. 39(10):979-85, 1991.
5. Dan M, Siegman-Igra Y, Pitlik S, Raz R. Oral ciprofloxacino treatment of *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis. Antimicrob Agents Chemother. 34(5):849-52, 1990.
6. Parish LC, Jungkind DL. Systemic antimicrobial therapy in skin and skin structure infections: comparison of temafloxacino and ciprofloxacino. Am J Med. 30;91(6A):115S-119S, 1991.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

O ciprofloxacino é um agente antibacteriano sintético, de amplo espectro (código ATCC: J01MA02). O ciprofloxacino é eficaz *in vitro* contra praticamente todos os patógenos gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*. Mostra-se também eficaz contra microrganismos gram-positivos, como estafilococos e estreptococos. Os anaeróbios são em geral menos sensíveis. O ciprofloxacino apresenta rápida ação bactericida, não somente na fase proliferativa, mas também na fase vegetativa.

Durante a fase proliferativa de uma bactéria ocorre enrolamento e desenrolamento segmentar dos cromossomos. Uma enzima denominada DNA-girase desempenha papel preponderante neste processo. O ciprofloxacino inibe a DNA-girase de forma a impedir o metabolismo bacteriano, uma vez que as informações vitais não podem mais ser lidas a partir do cromossomo bacteriano.

O desenvolvimento de resistência ao ciprofloxacino ocorre gradualmente, um estágio de cada vez (tipo estágios múltiplos).

Não se observou com ciprofloxacino o desenvolvimento de resistência do tipo mediado por plasmídeo que ocorre com os antibióticos beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e tetraciclina. É de interesse clínico o fato de que as bactérias portadoras de plasmídeos sejam também totalmente sensíveis ao ciprofloxacino.

Graças a este modo de ação especial, o ciprofloxacino não se depara com a resistência paralela geral a outros grupos importantes de substâncias ativas quimicamente diferentes, como antibióticos beta-



lactâmicos, aminoglicosídeos, tetraciclina, macrolídeos ou peptídeos, sulfonamidas e derivados da trimetoprima ou do nitrofurano. Em sua área de indicação, o ciprofloxacino permanece totalmente eficaz contra patógenos resistentes aos grupos de antibióticos acima mencionados.

Observa-se resistência paralela no grupo de inibidores de girase. Todavia, em decorrência da elevada sensibilidade primária ao ciprofloxacino que a maioria dos microrganismos apresenta, a resistência paralela é menos pronunciada com este medicamento. O ciprofloxacino também é frequentemente eficaz contra patógenos resistentes a inibidores da girase menos eficazes.

Em decorrência de sua estrutura química, o ciprofloxacino é completamente eficaz contra bactérias formadoras de beta-lactamases.

De acordo com estudos *in vitro*, podem ser considerados sensíveis ao ciprofloxacino os seguintes microrganismos:

*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus* (indol-positivo e indol-negativo), *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*; *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Brucella*; *Staphylococcus*, *Listeria*, *Corynebacterium* e *Chlamydia*.

O ciprofloxacino demonstrou ser ativo contra o *Bacillus anthracis* tanto *in vitro* como pelo uso em níveis séricos como marcador de substituição.

Os microrganismos abaixo têm sensibilidade variável ao ciprofloxacino:

*Neisseria*, *Gardnerella*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium fortuitum*.

Os seguintes microrganismos habitualmente se mostram resistentes:

*Enterococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum* e *Nocardia asteroides*.

Com raras exceções, os anaeróbios variam de moderadamente sensíveis (ex. *Peptococcus* e *Peptostreptococcus*) a resistentes (ex. *Bacteroides*).

O ciprofloxacino é ineficaz contra o *Treponema pallidum*.

A frequência de resistência adquirida a uma determinada espécie varia em função da região geográfica e do tempo. Assim, é conveniente ter a informação local sobre resistência, particularmente no tratamento de infecções graves. Esta informação fornece somente uma orientação sobre a possibilidade de um microorganismo ser ou não sensível ao ciprofloxacino.

O ciprofloxacino pode ser empregado em combinação com outros antibióticos. Estudos *in vitro* realizados com patógenos geralmente sensíveis e emprego de ciprofloxacino em combinação com antibióticos beta-lactâmicos e aminoglicosídeos mostraram principalmente efeitos aditivos ou inexpressivos. Foram relativamente raros os aumentos de eficácia sinérgicos e bastante raros os efeitos antagônicos.

As possíveis combinações medicamentosas incluem:

Para *pseudomonas*: azlocilina e ceftazidima.

Para *estreptococos*: mezlocilina, azlocilina e outros antibióticos beta-lactâmicos.

Para *estafilococos*: antibióticos beta-lactâmicos, particularmente isoxazolilpenicilinas e vancomicina.

Para anaeróbios: metronidazol e clindamicina.

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 (ver Posologia).

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 µg/ml, sendo de 4,56 µg/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 µg/ml. Em um estudo de 10 pacientes pediátricos de 6 a 16 anos, a concentração plasmática máxima média alcançada foi de 8,3 µg/ml e a concentração mínima variou de 0,09 a 0,26 µg/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 µg/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. (Ver Advertências).

Foi realizado um estudo controlado com placebo em macacos Rhesus expostos a uma dose média inalada de 11 DL50 (~5,5 x 10<sup>5</sup>) esporos (faixa de 5-30 DL50) de *B. anthracis*. A concentração inibitória mínima (CIM) de ciprofloxacino para a cepa de antraz usada no estudo foi 0,08 µg/ml. As concentrações séricas médias de ciprofloxacino alcançadas no T<sub>max</sub> esperado (1 hora após a dose) por via oral (até alcançar o estado de equilíbrio) variaram de 0,98 a 1,69 µg/ml. As concentrações mínimas médias no estado de equilíbrio, 12 horas após a dose, variaram de 0,12 a 0,19 µg/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**

#### Absorção

Após a administração oral de doses únicas de 250 mg, 500 mg e 750 mg de comprimidos de ciprofloxacino, este é absorvido rápida e amplamente principalmente através do intestino delgado, atingindo as concentrações séricas máximas 1 a 2 horas depois.

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

#### Distribuição

A ligação protéica do ciprofloxacino é baixa (20 – 30%) e a substância 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, de 2-3 l/kg de peso corpóreo no estado de equilíbrio, 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 comparável ou inferior à do ácido nalidíxico. O M4, o menor em quantidade, apresenta atividade antimicrobiana quase equivalente à do norfloxacino.

#### Eliminação

O ciprofloxacino é amplamente excretado sob forma inalterada pelos rins (filtração glomerular e secreção tubular) e, em menor extensão, por secreção transintestinal ativa, metabolização e excreção pela via biliar.

#### Crianças

Em um estudo com crianças, a C<sub>max</sub> e a AUC não foram dependentes da idade. Nenhum aumento notável de C<sub>max</sub> e AUC foi observado com doses múltiplas (10 mg/kg/3 x dia). Em 10 crianças menores de 1 ano com septicemia grave, a C<sub>max</sub> foi de 6,1 mg/l (faixa de 4,6 – 8,3 mg/l) após infusão intravenosa de 10 mg/kg durante 1 hora; e 7,2 mg/l (faixa 4,7 – 11,8 mg/l) em crianças de 1 a 5 anos.

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

#### Toxicidade aguda

A toxicidade aguda do ciprofloxacino após a administração oral pode ser classificada como muito baixa.

#### Toxicidade crônica

##### Estudos de tolerabilidade crônica em 6 meses

Administração oral: Doses maiores ou 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.

#### Carcinogenicidade

Nos estudos de carcinogenicidade em camundongos (21 meses) e ratos (24 meses) tratados com doses de 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/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 intra-uterino 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

O ciprofloxacino não apresenta potencial mutagênico significativo e esta afirmação é confirmada pelos resultados dos estudos de carcinogenicidade de longo prazo.

Foram realizados oito estudos sobre mutagenicidade *in vitro* com o ciprofloxacino. Embora dois dos estudos [Ensaio de mutação de células de linfoma de camundongos e o Ensaio de reparação de hepatócitos de ratos em cultivo primário (síntese não programada de DNA)] tenham apresentado resultados positivos, todos os sistemas de testes *in vivo* que cobriam todos os aspectos relevantes resultaram negativos [Determinação da reparação do DNA em hepatócitos de ratos, teste micronuclear em camundongos, teste letal dominante em camundongos e teste da medula óssea em hamster chinês].

##### Estudos de tolerabilidade articular

Assim como outros inibidores da girase, o ciprofloxacino causa danos em animais imaturos nas grandes articulações que suportam peso. 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 em 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 esse efeito não foi observado.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Proflox<sup>®</sup>** não deve ser usado em casos de hipersensibilidade ao ciprofloxacino, aos derivados quinolônicos ou a qualquer um dos excipientes.

É contraindicada a administração concomitante de ciprofloxacino e tizanidina, pois pode ocorrer um aumento indesejável nas concentrações séricas de tizanidina associado aos efeitos colaterais clinicamente importantes induzidos por esta (hipotensão, sonolência, hipnестesia).

**Não deve ser usado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe seu médico se ocorrer gravidez ou se iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Adverências:

Citocromo P450 - O ciprofloxacino é conhecido como inibidor moderado das enzimas do CYP 450 1A2. Deve-se ter cuidado quando outros medicamentos metabolizados pela mesma via enzimática (por ex. teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetine) são administrados concomitantemente. Pode-se observar um aumento das concentrações plasmáticas associado a efeitos colaterais específicos da droga devido à inibição de sua depuração metabólica pelo ciprofloxacino (veja também Interações Com Outros Medicamentos).

Sistema gastrointestinal - Se ocorrer diarreia grave e persistente durante ou após o tratamento, a administração de **Proflox<sup>®</sup>** deve ser interrompida, já que esse sintoma pode ocultar doença intestinal grave (colite pseudomembranosa, com possível evolução fatal), que exige tratamento adequado imediato. Nesses casos, o ciprofloxacino deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica apropriada (p. ex. vancomicina por via oral, na dose de 250 mg, quatro vezes por dia). Medicamentos que inibem o peristaltismo são contraindicados.

Pode ocorrer um aumento temporário das transaminases, de fosfatase alcalina ou icterícia colestática, especialmente em pacientes com doença hepática precedente.

Sistema nervoso - Em pacientes portadores de epilepsia ou com distúrbios do sistema nervoso central (SNC) (ex. limiar convulsivo reduzido, antecedentes de convulsão, redução do fluxo sanguíneo cerebral, lesão cerebral ou acidente vascular cerebral), **Proflox**<sup>®</sup> deve ser administrado somente se os benefícios do tratamento forem superiores aos possíveis riscos, por eventuais efeitos colaterais sobre o SNC. Em alguns casos, essas reações ocorreram logo após a primeira administração de cloridrato de ciprofloxacino. Em casos raros podem ocorrer depressão ou reações psicóticas, que podem evoluir para um comportamento de auto-exposição a riscos. Nesse caso, **Proflox**<sup>®</sup> deve ser suspenso.

Hipersensibilidade - Em alguns casos podem ocorrer reações alérgicas e de hipersensibilidade após a primeira administração. Em raros casos reações anafiláticas ou anafilatóides podem progredir para um estado de choque, com risco de vida, em alguns casos após a primeira administração. Em tais circunstâncias, a administração de **Proflox**<sup>®</sup> deve ser interrompida e instituir-se tratamento médico adequado (ex. tratamento para choque).

Sistema musculoesquelético - Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, distensão dolorosa), a administração de **Proflox**<sup>®</sup> deve ser suspensa e evitados os exercícios físicos. Em alguns casos, predominantemente em pacientes idosos em tratamento sistêmico anterior com glicocorticóides, observou-se aquilotendinite durante a administração de cloridrato de ciprofloxacino, que pode ocasionar a ruptura do tendão de Aquiles.

Pele e anexos - O ciprofloxacino pode induzir reações de fotossensibilidade na pele. Portanto, deve-se evitar a exposição direta e excessiva ao sol ou à luz ultravioleta. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer fotossensibilização (p.ex. reações tipo queimadura solar).

#### **Condução de veículos e uso de máquinas**

Não dirija veículos nem opere máquinas durante o tratamento, pois **Proflox**<sup>®</sup> pode prejudicar a capacidade de reação e reduzir a habilidade para essas tarefas. Isso ocorre principalmente no início do tratamento, ao aumentar a dose, quando a medicação for alterada, e com ingestão concomitante de álcool.

**Gravidez e lactação - Proflox**<sup>®</sup> não deve ser prescrito a mulheres grávidas ou lactantes, já que não há experiência sobre a segurança da droga nessas pacientes; além disso, estudos realizados com animais sugerem não ser de todo improvável que o medicamento possa causar lesões na cartilagem articular de organismos imaturos. Estudos feitos com animais não evidenciaram efeitos teratogênicos – **CATEGORIA C.**

### **ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO DENTISTA.**

#### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

##### **Uso em idosos**

Vide Posologia - Idosos.

##### **Uso pediátrico**

Como outras drogas de sua classe, o ciprofloxacino demonstrou ser causa de artropatia em animais imaturos em articulações que suportam peso. 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* e o tratamento de inalação de antraz (após exposição).

**Não deve ser usado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe seu médico se ocorrer gravidez ou se iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.**

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A administração concomitante de **Proflox**<sup>®</sup> e medicamentos contendo cátions polivalentes, suplementos minerais, polímeros captadores de fosfato (por ex. sevelâmer), sucralfato ou antiácidos e medicamentos tamponados (por ex. comprimidos de didanosina) contendo magnésio, alumínio, ferro ou cálcio, reduz a absorção do ciprofloxacino. **Proflox**<sup>®</sup> deve ser administrado de 1 a 2 horas antes ou

pelo menos 4 horas após essas medicações. Essa restrição não se aplica aos antiácidos da categoria dos bloqueadores do receptor H2.

A administração concomitante de ciprofloxacino e laticínios ou bebidas enriquecidas com minerais (por ex. leite, iogurte, suco de laranja enriquecido com cálcio) deve ser evitada porque a absorção do ciprofloxacino pode ser reduzida. Contudo, o cálcio da dieta, parte da alimentação normal, não afeta significativamente a absorção.

A administração concomitante de ciprofloxacino e omeprazol resulta em ligeira redução da C<sub>max</sub> e da AUC do ciprofloxacino.

A administração concomitante de ciprofloxacino e teofilina pode produzir aumento indesejável das concentrações séricas de teofilina. Isto pode causar efeitos adversos induzidos pela teofilina, os quais, em casos muito raros, 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 para a redução cuidadosa de sua dose.

Estudos realizados com animais demonstraram que a associação de doses altas de quinolonas (inibidores da girase) e de certos antiinflamatórios não-esteróides (exceto o ácido acetilsalicílico) pode provocar convulsões.

A administração simultânea de ciprofloxacino e ciclosporina causou aumento transitório da creatinina sérica. Portanto, é necessário controlar a concentração de creatinina sérica nesses pacientes (duas vezes por semana).

O uso concomitante de ciprofloxacino e varfarina pode intensificar a ação da varfarina.

Em casos individuais, a administração concomitante de ciprofloxacino e glibenclamida pode intensificar a ação da glibenclamida (hipoglicemia).

A probenecida interfere na secreção renal do ciprofloxacino. A administração concomitante de probenecida e **Proflox**<sup>®</sup> causa aumento da concentração sérica de ciprofloxacino.

A administração concomitante de ciprofloxacino pode inibir o transporte tubular renal do metotrexato, podendo levar ao aumento dos níveis plasmáticos de metotrexato. Isto pode aumentar o risco de reações tóxicas associadas ao metotrexato. Portanto, os pacientes sob tratamento com metotrexato devem ser monitorados cuidadosamente em caso de indicação de terapia concomitante com ciprofloxacino.

A metoclopramida acelera a absorção de ciprofloxacino (oral), fazendo com que as concentrações plasmáticas máximas sejam atingidas em menos tempo. Não se observou efeito sobre a biodisponibilidade do ciprofloxacino.

Em um estudo clínico com voluntários sadios houve um aumento nas concentrações séricas de tizanidina (aumento da C<sub>máx</sub>: 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. A tizanidina não deve ser administrada com ciprofloxacino (veja também **CONTRAINDICAÇÕES**).

Estudos clínicos demonstraram que a administração concomitante de duloxetina com fortes inibidores da isoenzima CYP450 1A2, tais como a fluvoxamina, pode resultar em um aumento de AUC e C<sub>max</sub> da duloxetina. Embora nenhum dado clínico esteja disponível sobre uma possível interação com ciprofloxacino, efeito similar pode ser esperado da administração concomitante.

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

Proflox deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

**“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”**

**“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”**

### **Características físicas e organolépticas:**

Proflox<sup>®</sup> 750 mg: Comprimido revestido na cor branca, oblongo e monosssectado.

Proflox<sup>®</sup> não tem cheiro e possui sabor amargo.

**“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:**

Os comprimidos devem ser deglutidos 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 tomados com produtos lácteos ou bebidas enriquecidas com minerais (p. ex. leite, iogurte, suco de laranja enriquecido com cálcio). No entanto, o cálcio contido na dieta alimentar não afeta significativamente a absorção de ciprofloxacino.

### **Posologia:**

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

Indicações	Dose diária para adultos de ciprofloxacino (mg) via oral
Infecções do trato respiratório (dependendo da gravidade e do microrganismo)	2 x 250 a 500 mg
Infecções do trato urinário: - aguda, não complicada - cistite em mulheres (antes da menopausa) - complicada	1 a 2 x 250 mg dose única 250 mg 2 x 250 a 500 mg
Gonorréia: - extragenital - aguda, não complicada	dose única 250 mg dose única 250 mg
Diarréia	1 a 2 x 500 mg
Outras infecções (vide indicações)	2 x 500 mg
Infecções graves, com risco de vida: - pneumonia estreptocócica - infecções recorrentes em fibrose cística - infecções ósseas e das articulações - septicemia - peritonite Principalmente quando causadas por <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> ou <i>Streptococcus</i>	2 x 750 mg

### **Idosos**

Os pacientes idosos devem receber doses tão reduzidas quanto possíveis, dependendo da gravidade da doença e da depuração de creatinina.

### **Crianças e adolescentes**

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/kg, duas vezes por dia (dose máxima diária de 1.500 mg).

Antraz por inalação (pós-exposição):

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

Crianças: Administração oral: 15 mg/kg, duas vezes por dia. Não se deve exceder o teto máximo de 500 mg por dose (dose diária máxima: 1000 mg).

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

### 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 gonorréia e cistite agudas não complicadas; 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* também devem ser tratadas durante um período mínimo de 10 dias.

A duração total do tratamento de antraz por inalação (pós-exposição) com ciprofloxacino é de 60 dias.

### Crianças

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 ou hepática

#### Adultos

##### 1. Insuficiência renal

1.1 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: a dose máxima diária de **Proflox**<sup>®</sup> por via oral deverá ser de 1.000 mg/dia.

1.2 Depuração de creatinina igual ou inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 ml: a dose máxima diária de **Proflox**<sup>®</sup> por via oral deverá ser de 500 mg/dia.

##### 2. Insuficiência renal + hemodiálise

Nos dias de diálise, administrar conforme o item 1.2. após o procedimento.

##### 3. Insuficiência renal + DPAC (diálise peritoneal ambulatorial contínua)

Administrar 1 comprimido de 500 mg ou 2 comprimidos de 250 mg.

##### 4. Insuficiência hepática

Não há necessidade de ajuste de dose.

##### 5. Insuficiência renal e hepática

O ajuste de dose deve ser feito de acordo com os itens 1.1. e 1.2.

### Crianças

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

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas relatadas com base em todos os estudos clínicos com ciprofloxacino classificadas por categoria de frequência segundo CIOMS III estão listadas abaixo.

*Freqüentemente*: incidência entre 1% e 10%

*Ocasionalmente*: incidência entre 0,1% e 1%

*Raramente*: incidência entre 0,01% e 0,1%

*Muito raramente*: incidência menor que 0,01%

### Infecções e infestações:

Ocasionalmente: infecções por *Candida*.

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

### Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Ocasionalmente: eosinofilia.

Raramente: leucopenia, anemia, neutropenia, leucocitose, trombocitopenia e trombocitemia.

Muito raramente: anemia hemolítica, agranulocitose, pancitopenia (potencialmente fatal) e depressão da medula óssea (potencialmente fatal).

### Distúrbios do sistema imunológico:

Raramente: reação alérgica e edema alérgico/angioedema.

Muito raramente: reação anafilática, choque anafilático (potencialmente fatal) e reações similares à doença do soro.

**Distúrbios metabólicos e nutricionais:**

Ocasionalmente: anorexia.

Raramente: hiperglicemia.

**Distúrbios psiquiátricos:**

Ocasionalmente: hiperatividade psicomotora/agitação.

Raramente: confusão e desorientação, reação de ansiedade, sonhos anormais, depressão e alucinações.

Muito raramente: reações psicóticas.

**Distúrbios do sistema nervoso:**

Ocasionalmente: cefaléia, tontura, distúrbios do sono e alteração do paladar.

Raramente: parestesia e disestesia, hipoestesia, tremores, convulsões e vertigem.

Muito raramente: enxaqueca, transtornos da coordenação, alterações do olfato, hiperestesia e hipertensão intracraniana.

**Distúrbios visuais:**

Raramente: distúrbios visuais.

Muito raramente: distorção visual das cores.

**Distúrbios da audição e labirinto:**

Raramente: zumbido e perda da audição.

Muito raramente: alteração da audição.

**Distúrbios cardíacos:**

Raramente: taquicardia.

**Distúrbios vasculares:**

Raramente: vasodilatação, hipotensão e síncope.

Muito raramente: vasculite.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos:**

Raramente: dispnéia (incluindo condições asmáticas).

**Distúrbios gastrintestinais:**

Freqüentemente: náusea e diarreia.

Ocasionalmente: vômito, dores gastrintestinais e abdominais, dispepsia e flatulência.

Muito raramente: pancreatite.

**Distúrbios hepatobiliares:**

Ocasionalmente: aumento transitório das transaminases e aumento da bilirrubina.

Raramente: transtorno hepático transitório, icterícia e hepatite (não infecciosa).

Muito raramente: necrose hepática (muito raramente progredindo para insuficiência hepática potencialmente fatal).

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

Ocasionalmente: exantema, prurido e urticária.

Raramente: reações de fotossensibilidade e vesículas inespecíficas.

Muito raramente: petéquias, eritema multiforme leve, eritema nodoso, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

**Distúrbios ósseos e do tecido conectivo e musculo esquelético:**

Ocasionalmente: artralgia.

Raramente: mialgia, artrite, aumento do tônus muscular e câibras.

Muito raramente: debilidade muscular, tendinite, ruptura de tendão (predominantemente do tendão de Aquiles) e exacerbação dos sintomas de miastenia grave.

**Distúrbios renais e urinários:**

Ocasionalmente: alterações da função renal.

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

**Distúrbios gerais:**

Ocasionalmente: dor inespecífica, mal estar geral e febre.

Raramente: edema e sudorese (hiperidrose).

Muito raramente: alteração da marcha.

**Exames laboratoriais:**

Ocasionalmente: aumento transitório da fosfatase alcalina no sangue.



Raramente: nível anormal de protrombina e aumento da amilase.

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

#### **10. SUPERDOSE**

Em casos de superdose oral aguda, registrou-se ocorrência de toxicidade renal reversível. Portanto, além das medidas habituais de emergência, recomenda-se monitorar a função renal e administrar antiácidos contendo magnésio ou cálcio para reduzir a absorção do ciprofloxacino. Apenas uma pequena quantidade do ciprofloxacino (menos de 10%) é eliminada mediante hemodiálise ou diálise peritoneal.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.3569.0627

Farmacêutico Responsável: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº. 22.883

#### **Registrado por:**

**EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença - Km 08

Chácara Assay – Hortolândia - SP - CEP 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Fabricado por:** EMS S/A

São Bernardo do Campo – SP

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

SAC 0800 191222

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



### Histórico de alteração para a 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
27/06/2014	0509555/14-7	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 750 mg: caixa contendo 4, 6, 10 e 14 comprimidos
10/05/2016	1717766/16-9	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 750 mg: caixa contendo 4, 6, 10 e 14 comprimidos
01/09/2016	-	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos 750 mg: caixa contendo 4, 6, 10 e 14 comprimidos