

FRESOFLOX
(ciprofloxacino)

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável 2 mg/mL

FRESOFLOX
ciprofloxacino**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA****IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****FORMA FARMACÊUTICA E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 2 mg/mL.

APRESENTAÇÕES

Frasco plástico transparente de 100 mL

Frasco plástico transparente de 200 mL

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****SISTEMA FECHADO****COMPOSIÇÃO**

Cada 1 mL contém:

ciprofloxacino..... 2 mg

água para injetáveis q.s.p..... 1 mL

Excipientes: cloreto de sódio, ácido láctico, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e edetato dissódico dihidratado, água para injetáveis.

Osmolaridade teórica: 308 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

As indicações de Fresoflox (ciprofloxacino) são as seguintes:

Adultos:

Para o tratamento de infecções complicadas e não complicadas causadas por microrganismos sensíveis ao Fresoflox (ciprofloxacino):

- do trato respiratório. Muitos dos microrganismos, p. ex. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Legionella* e *Staphylococcus* reagem com muita sensibilidade ao Fresoflox (ciprofloxacino). A maioria dos casos de pneumonia que não necessitam de tratamento hospitalar é causada por *Streptococcus pneumoniae*. Nesses casos, Fresoflox (ciprofloxacino) não é o medicamento de primeira escolha;
- do ouvido médio (otite média) e dos seios paranasais (sinusite), especialmente se causadas por *Pseudomonas* ou *Staphylococcus*;
- dos olhos;
- dos rins e/ou do trato urinário eferente;
- dos órgãos reprodutores, inclusive inflamação dos ovários e das tubas uterinas (anexite), gonorreia e infecções da próstata (prostatite);
- da cavidade abdominal (p. ex. do trato gastrointestinal, do trato biliar e do peritônio);
- da pele e de tecidos moles;
- dos ossos e articulações.

Infecção generalizada (septicemia).

Infecções ou risco de infecção (profilaxia) em pacientes com sistema imunológico comprometido, por exemplo, pacientes em tratamento com medicamentos que inibem as defesas imunológicas naturais do organismo ou pacientes com número reduzido de glóbulos brancos do sangue.

Descontaminação intestinal seletiva em pacientes sob tratamento com imunossupressores. O Fresoflox (ciprofloxacino) não é eficaz contra *Treponema pallidum* (causador da sífilis).

Crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos

Para infecção aguda na fibrose cística (distúrbio metabólico hereditário que aumenta a produção e a viscosidade das secreções nos brônquios e no trato digestivo) causada por *P. aeruginosa* se não houver possibilidade de outros tratamentos injetáveis mais eficazes. Não se recomenda Fresoflox (ciprofloxacino) para outras indicações.

Antraz por inalação (após exposição) em adultos e crianças

Para terapia imediata e para tratamento de antraz após inalação de bacilos de antraz (*Bacillus anthracis*).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O Fresoflox (ciprofloxacino) é uma fluoroquinolona com um amplo espectro de ação contra bactérias *Gram-positivas* e *Gram-negativas*, indicado para uma variedade de infecções. Este fármaco não tem interação com penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosídeos, sendo que os micro-organismos resistentes a estes antibióticos geralmente não são resistentes ao ciprofloxacino (AIR & COX, 1989; DOMINGUEZ et al, 1989).

Em um estudo realizado por AIR & COX (1989) homens com infecção do trato urinário foram randomizados para receber 30 mg de ciprofloxacino ou 1 g de cefotaxima, ambos via intravenosa. Não houve evidência de infecção bacteriana após a cirurgia em 94% dos pacientes utilizando ciprofloxacino e em 92% dos pacientes utilizando cefotaxima.

Recém-nascidos com infecção por *Pseudomonas aeruginosa* foram tratados com ciprofloxacino via intravenosa e a infecção bacteriana foi erradicada em 93,4% dos recém-nascidos. Não houve anormalidades laboratoriais relacionadas ao uso do ciprofloxacino neste estudo (BELET; HACIOMEROGLU; KUÇUKODUK, 2004).

Pacientes hospitalizados com sepse (bacilos Gram-negativos) foram tratados com 300 mg de ciprofloxacino via intravenosa a cada 12 h e a taxa de cura foi de 88,9%. O registro de eventos adversos foi mínimo (BROWN E SMITH, 1989).

Dezoito crianças com febre tifoide foram tratadas com ciprofloxacino via intravenosa (10 mg/kg/dia) e a taxa foi observada em 94,4% dos pacientes (DUTTA et al, 1993).

O ciprofloxacino (200 mg IV a cada 12 h) ou a ceftazidima (0,5 a 2 g, IV, a cada 12 h) foram administrados em pacientes com infecções diversas e a erradicação das bactérias foi atingida por 70,8% dos pacientes recebendo ciprofloxacino e por 72,4% dos pacientes recebendo ceftazidima. A resolução clínica foi observada em 91,7% dos pacientes recebendo ciprofloxacino e por 89,7% dos pacientes recebendo ceftazidima (GALLIS ET AL, 1989).

O ciprofloxacino (200 mg IV a cada 12h por 12 dias) foi utilizado no tratamento de vinte pacientes com meningite grave. Os principais micro-organismos isolados forma *E. coli*, *P.mirabilis*, *K.pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* e *Acinetobacter calcoaceticus*. A taxa de cura foi de 90% (SCHONWALD et al, 1989).

Em estudo de segurança realizado por Arcieri e colaboradores (1989) o ciprofloxacino por via intravenosa foi administrado em 1869 pacientes devido a diversos tipos de infecções. Na maioria das vezes o ciprofloxacino foi utilizado nas doses de 200 mg (68% dos pacientes) ou 300 mg (28% dos pacientes) a cada 12 horas, com infusão por 30 minutos. Os eventos adversos relatados por 15,8% dos pacientes.

Portanto, baseando-se nos estudos realizados, podemos afirmar que a solução injetável contendo 2 mg/ml (0,2%) de ciprofloxacino em solução de cloreto de sódio a 0,9% é eficaz e segura no tratamento de infecções complicadas e não complicadas causadas por micro-organismos sensíveis ao ciprofloxacino.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de Ação

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

Mecanismo de Resistência

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

Sensibilidade *in vitro* ao ciprofloxacino

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

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

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

Micro-organismos 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.

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 (ver item “5.AVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- Absorção

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

- Distribuição

A ligação proteica 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 extra renal.

- Crianças

Em um estudo com crianças, a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC não foram dependentes da idade. Nenhum aumento notável de $C_{m\acute{a}x}$ e AUC foi observado com doses múltiplas (10 mg/kg/3 x dia). Em 10 crianças menores de 1 ano com septicemia grave, a $C_{m\acute{a}x}$ 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 ou a outro derivado quinolônico ou a qualquer componente da fórmula (ver item “Composição”).

A administração concomitante de ciprofloxacino e tizanidina (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

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

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 ciprofloxacino deve ser utilizado em associação a um antibiótico apropriado.

Infecções por *Streptococcus pneumoniae*

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

Infecções do trato genital

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

Distúrbios cardíacos

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

Hipersensibilidade

Em alguns casos podem ocorrer reações alérgicas e de hipersensibilidade após uma única dose (ver item “9. 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 (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Em tais circunstâncias, a administração de ciprofloxacino deve ser interrompida e instituído 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 (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Nesses casos, ciprofloxacino deve ser descontinuado e deve ser iniciado tratamento terapêutico apropriado (por exemplo, vancomicina por via oral, na dose de 250 mg, quatro vezes por dia). Medicamentos que inibem o peristaltismo são contraindicados nesta situação.

Sistema hepatobiliar

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

Pode ocorrer um aumento temporário das transaminases, de fosfatase alcalina ou icterícia colestática, especialmente em pacientes com doença hepática precedente, que forem tratados com Fresoflox (ciprofloxacino) (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Sistema músculoesquelético

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

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

corticosteroides.

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

Sistema nervoso

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

Em pacientes portadores de epilepsia ou com distúrbios do sistema nervoso central (SNC) (por exemplo, limiar convulsivo reduzido, antecedentes de convulsão, redução do fluxo sanguíneo cerebral, lesão cerebral ou acidente vascular cerebral), Fresoflox 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 (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Se ocorrerem convulsões, Fresoflox deve ser descontinuado. Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo ciprofloxacino. Em casos raros, podem ocorrer depressão ou reações psicóticas, que podem evoluir para ideias/pensamentos suicidas e comportamento autodestrutivo, como tentativa ou suicídio (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Caso o paciente desenvolva qualquer uma destas reações, Fresoflox deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas.

Têm sido relatados casos de polineuropatia sensorial ou sensimotora, resultando em parestesias, hipoestésias, disestésias ou fraqueza em pacientes recebendo fluoroquinolonas, incluindo ciprofloxacino.

Pacientes em tratamento com Fresoflox 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 (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Pele e anexos

O Fresoflox (ciprofloxacino) pode induzir reações de fotossensibilidade na pele. Portanto, pacientes que utilizam Fresoflox 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) (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Citocromo P450

O Fresoflox (ciprofloxacino) é conhecido como inibidor moderado das enzimas do CYP450 1A2. Deve-se ter cuidado quando outros medicamentos metabolizados pela mesma via enzimática são administrados concomitantemente (por exemplo, tizanidina, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina). Pode-se observar um aumento das concentrações plasmáticas associado a efeitos indesejáveis específicos da droga devido à inibição de sua depuração metabólica pelo ciprofloxacino (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Reações no local da injeção

Têm-se documentado reações no local da aplicação com o uso endovenoso de ciprofloxacino (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”), mais frequentes se o tempo de infusão for menor ou igual a 30 minutos, que desaparecem rapidamente ao término da infusão. A administração subsequente não é contraindicada, a não ser que as reações reapareçam ou se agravem.

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 (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Tal fato ocorre principalmente com a ingestão concomitante de álcool.

Gravidez e lactação

Gravidez

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

Estudos feitos com animais não evidenciaram efeitos teratogênicos (malformações) (ver item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - “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 Fresoflox (ciprofloxacino) é excretado no leite materno. Devido ao potencial risco de dano articular, o uso de Fresoflox não é recomendado durante a amamentação (ver item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados Pré-Clínicos de Segurança”).

Uso em idosos

Ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Idosos”.

Aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta

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

Uso em crianças e adolescentes

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT:** ciprofloxacino, como outras fluoroquinolonas, deve ser utilizado com cautela em pacientes que estejam recebendo medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

- **tizanidina:** em um estudo clínico com voluntários sadios houve um aumento nas concentrações séricas de tizanidina (aumento de C_{máx}: 7 vezes, variação: 4 a 21 vezes; aumento da AUC: 10 vezes, variação: 6 a 24 vezes) quando administrada concomitantemente com ciprofloxacino. Houve potencialização do efeito

hipotensivo e sedativo relacionada ao aumento das concentrações séricas (veja Citocromo P450 em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Medicamentos contendo tizanidina não devem ser administrados com Fresoflox (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

- **teofilina:** a administração concomitante de Fresoflox 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 (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

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

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

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

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

- **Antagonistas da vitamina K:** a administração simultânea de Fresoflox 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 Fresoflox para elevar a RNI (relação normal internacional) torna-se difícil de ser avaliada. A RNI deve ser frequentemente monitorada durante e logo após a coadministração de Fresoflox (ciprofloxacino) com antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocoumarol, femprocumona ou fluindiona).

- **Agentes antidiabéticos orais:** foi relatada hipoglicemia quando ciprofloxacino e antidiabéticos orais, principalmente sulfonilureias (por exemplo, glibenclamida, glimepirida), foram coadministradas, possivelmente por intensificar a ação do antidiabético oral (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

- **duloxetina:** estudos clínicos demonstraram que a administração concomitante de duloxetina com fortes inibidores da isoenzima CYP450 1A2, tais como a fluvoxamina, pode aumentar a AUC e C_{máx} da duloxetina. Embora nenhum dado clínico esteja disponível sobre uma possível interação com ciprofloxacino, efeito similar pode ser esperado da administração concomitante (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- **ropinirol:** em um estudo clínico mostrou-se que o uso concomitante de ciprofloxacino e ropinirol, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do citocromo P450, aumenta a C_{máx} e a AUC de ropinirol em 60 e 84%, respectivamente. É recomendado monitorar adequadamente os efeitos indesejáveis e realizar o ajuste de dose de ropinirol durante e logo após a coadministração com Fresoflox (ver item em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- **lidocaína:** comprovou-se em indivíduos saudáveis que o uso concomitante de medicamentos contendo lidocaína com ciprofloxacino, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do citocromo P450, reduz a depuração da lidocaína administrada por via intravenosa em cerca de 22%. O tratamento com lidocaína foi bem tolerado, contudo pode ocorrer uma interação com o Fresoflox se administrado concomitantemente, acompanhado de efeitos secundários.
- **clozapina:** a concentração sérica da clozapina e da N-desmetilclozapina aumentou em 29% e 31%, respectivamente, após administração simultânea de ciprofloxacino 250 mg com clozapina durante 7 dias. Recomenda-se realizar monitoramento clínico e ajuste de dose de clozapina apropriadamente durante e logo após a coadministração com Fresoflox (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- **sildenafil:** Após administração oral de 50 mg de sildenafil concomitantemente com 500 mg de ciprofloxacino, a C_{max} e AUC de sildenafil foram aumentadas aproximadamente duas vezes em indivíduos saudáveis. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever o uso concomitante de Fresoflox e sildenafil, considerando os riscos e benefícios.

Interações com exames

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fresoflox (ciprofloxacino) deve ser conservado na embalagem original, em temperatura ambiente (com temperatura entre 15°C e 30°C). **A solução para infusão é sensível à luz, portanto, só deve ser retirada da embalagem externa no momento do uso.**

Evitar o calor excessivo (ambiente com temperatura superior a 30°C). Evite armazenar a solução sob refrigeração, pois pode ocorrer precipitação, embora esta se redissolva à temperatura ambiente.

Fresoflox (ciprofloxacino) tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Características organolépticas:

Fresoflox (ciprofloxacino) é uma solução para aplicação intravenosa (infusão), límpida, incolor à levemente amarelada, isenta de partículas em suspensão.

Isento de PVC e látex.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O Fresoflox (ciprofloxacino) deve ser administrado por via intravenosa, por no mínimo 60 minutos. A infusão deve ser lenta, em veia de grande calibre, para minimizar o desconforto do paciente e reduzir os riscos de irritação venosa.

Utilizar apenas solução límpida.

Por causa da fotossensibilidade da solução, retirar o frasco da embalagem externa somente no momento do uso.

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

POSOLOGIA

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

Adultos:

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

Idosos

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

Crianças e adolescentes – fibrose cística

Dados clínicos e farmacocinéticos dão suporte ao uso de ciprofloxacino em pacientes pediátricos com fibrose cística (idade entre 5 e 17 anos) e exacerbação pulmonar aguda associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosas*, na dose de 10 mg/kg I.V., 3 vezes por dia (dose máxima diária de 1200 mg).

Antraz por inalação (após exposição) em Adultos e Crianças

Adultos: Administração intravenosa: 400 mg I.V., duas vezes por dia.

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

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

Duração do tratamento

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

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

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

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

Crianças e Adolescentes

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

Posologia na insuficiência renal e hepática

Adultos

- Pacientes com insuficiência renal

Depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m² (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL: a dose máxima diária de Fresoflox (ciprofloxacino) por via intravenosa deverá ser de 800 mg/dia.

Depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m² (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL: a dose máxima diária de Fresoflox (ciprofloxacino) por via intravenosa deverá ser de 400 mg/dia.

- Pacientes com insuficiência renal em hemodiálise

Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m² (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL: a dose máxima diária de Fresoflox (ciprofloxacino) por via intravenosa deverá ser de 800 mg/dia.

Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m² (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL: a dose máxima diária de Fresoflox (ciprofloxacino) por via intravenosa deverá ser de 400 mg/dia, nos dias de diálise, após o procedimento.

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

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

- Pacientes com insuficiência hepática

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

- Pacientes com insuficiência renal e hepática

Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m² (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL: a dose máxima diária de ciprofloxacino por via intravenosa deverá ser de 800 mg/dia.

Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m² (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL: a dose máxima diária de ciprofloxacino por via intravenosa deverá ser de 400 mg/dia.

Modo de usar – Frasco Kabipac

Para abrir:

Remoção do invólucro protetor: verifique nas abas nos cantos a indicação de um picote que será utilizado para a abertura do invólucro protetor. Remova o frasco do invólucro imediatamente antes do uso.

Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.



(Figura 1)

1. Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool a 70%;
2. Identificar e remover o lacre do sítio de conexão do equipo. No caso dos frascos, este sítio está protegido pelo lacre de maior diâmetro (figura 1);
3. Conectar o equipo de infusão da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;
4. Suspender a embalagem pela alça de sustentação;
5. Administrar a solução, por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

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

Lista de reações adversas

As frequências das reações adversas relatadas com ciprofloxacino estão resumidas abaixo. Dentro dos grupos de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Frequências são definidas como:

- muito comum ($\geq 1/10$)
- comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- muito rara ($< 1/10.000$)

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

- 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: exantema, prurido e urticária.

Reações raras: reações de fotossensibilidade e vesículas.

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

Frequência desconhecida: pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA).

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

Reações incomuns: artralgia.

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

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

- **Distúrbios renais e urinários:**

Reações incomuns: disfunção renal.

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

- Distúrbios gerais e condições no local da administração:

Reações comuns: reação no local da injeção.

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

Reações raras: edema e sudorese (hiperidrose).

Reações muito raras: alteração da marcha.

- Investigações:

Reações incomuns: aumento da fosfatase alcalina no sangue.

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

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

***Estas reações foram relatadas durante o período de observação pós-comercialização e foram observadas predominantemente entre pacientes com mais fatores de risco para prolongamento do intervalo QT (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).**

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

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

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

10. SUPERDOSE

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

Reg. MS – 1.0041.9940

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia CRF-SP 34871

Fabricado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Aquiraz - CE

Registrado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

C.N.P.J 49.324.221/0001-04

SAC 0800 707 3855

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS



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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/07/2015	0615241/15-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/07/2015	0615241/15-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/07/2015	Todos	VP e VPS	Todas
14/07/2015	0618626/15-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	14/07/2015	0618626/15-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	14/07/2015	Identificação do medicamento	VP e VPS	Todas
18/01/2017	0092532/17-2	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2017	-	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2017	<ul style="list-style-type: none"> - 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP	Todas

							<ul style="list-style-type: none"> - 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? - 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 	VPS	
16/08/2018	0808663/18-0	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	16/08/2018	Adequação dos itens à bula do medicamento referência.	VP/VPS	Todas
31/01/2019	0094149/19-2	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão da frase “Isento de PVC e látex” no item 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESSE MEDICAMENTO e 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Todas

06/05/2019	0400688/19-7	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO	VP	Todas
							4. CONTRAINDICAÇÕES. 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
23/04/2021	----	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Adequações Textuais	VP	Todas
							9. REAÇÕES ADVERSAS Adequações Textuais	VPS	