

# **BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**HIFLOXAN<sup>®</sup>**

**BOLSA SOLUFLEX<sup>®</sup>**

**HALEX ISTAR**

**SOLUÇÃO PARA INFUSÃO**

**2 mg/mL**

# Hifloxan®

ciprofloxacino



## APRESENTAÇÕES:

Solução para infusão de ciprofloxacino 2 mg/mL. Caixa contendo 60 bolsas plásticas de 100 mL.  
Solução para infusão de ciprofloxacino 2 mg/mL. Caixa contendo 36 bolsas plásticas de 200 mL.

## VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA SISTEMA FECHADO – SOLUFLEX® USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:

ciprofloxacino (D.C.B.: 02137)..... 2 mg (0,2%)

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

### Conteúdo eletrolítico

sódio (Na<sup>+</sup>)..... 154 mEq/L

cloreto (Cl<sup>-</sup>)..... 154 mEq/L

Osmolaridade: ..... 321 mOsm/L

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

As indicações de Hifloxan® são as seguintes:

#### Adultos

Para o tratamento de infecções complicadas e não complicadas causadas por microrganismos sensíveis ao 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 Ciprofloxacino. A maioria dos casos de pneumonia que não necessitam de tratamento hospitalar é causada por *Streptococcus pneumoniae*. Nesses casos, Hifloxan® 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.

Hifloxan® 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 Hifloxan® 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 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 microrganismos 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 300mg 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 I.V. a cada 12 h) ou a ceftazidima (0,5 a 2 g, I.V. a cada 12h) 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 (200mg I.V. a cada 12h por 12 dias) foi utilizado no tratamento de vinte pacientes com meningite grave. Os principais micro-organismos isolados foram

*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 200mg (68% dos pacientes) ou 300mg (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 2mg/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 **Hiflozan**<sup>®</sup> é um agente antibacteriano quinolônico sintético, de amplo espectro (código ATC J01MA02).

#### Mecanismo de Ação

O **Hiflozan**<sup>®</sup> tem atividade *in vitro* contra uma ampla gama de microrganismos gram-negativos e gram-positivos. A ação bactericida do **Hiflozan**<sup>®</sup> 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 **Hiflozan**<sup>®</sup> é frequente por mutações das topoisomerasas bacterianas e se desenvolve lentamente em várias etapas. A resistência ao **Hiflozan**<sup>®</sup> 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 **Hiflozan**<sup>®</sup> e à resistência cruzada entre as quinolonas. A impermeabilidade bacteriana e/ou expressão das bombas de efluxo podem afetar a sensibilidade ao **Hiflozan**<sup>®</sup>. 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 **Hiflozan**<sup>®</sup> e outros grupos antimicrobianos. Os microrganismos resistentes a esses medicamentos podem ser sensíveis ao **Hiflozan**<sup>®</sup>.

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 **Hiflozan**<sup>®</sup> tem mostrado atividade *in vitro* contra cepas sensíveis dos seguintes microrganismos:

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

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

Os seguintes microrganismos mostram um grau variável de sensibilidade ao **Hiflozan**<sup>®</sup>: *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 **Hiflozan**<sup>®</sup>: *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 **Hiflozan**<sup>®</sup> 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 em "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

### Absorção

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

### Distribuição

A ligação proteica do **Hifloxan**<sup>®</sup> é baixa (20 – 30%) e a substância no plasma encontra-se fundamentalmente sob a forma não ionizada. O **Hifloxan**<sup>®</sup> 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 **Hifloxan**<sup>®</sup> 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 nalidixico. 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  $C_{máx}$  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 **Hifloxan**<sup>®</sup> após a administração oral pode ser classificada como muito baixa. Dependendo da espécie, a  $DL_{50}$  após infusão intravenosa é 125-290 mg/kg.

#### Toxicidade Crônica

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

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

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

#### Carcinogenicidade

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

#### Toxicologia da reprodução

**Estudos de fertilidade em ratos:** o **Hifloxan**<sup>®</sup> 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 ratos:** 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 e 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 **Hifloxan**<sup>®</sup> ou a outro derivado quinolônico ou a qualquer componente da fórmula (Ver em, “COMPOSIÇÃO”).

A administração concomitante de **Hifloxan**<sup>®</sup> e tizanidina (Ver em “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 **Hifloxan**<sup>®</sup> deve ser utilizado em associação a um antibiótico apropriado.

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

**Hifloxan®** 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 **Hifloxan®** e confirmar a sensibilidade por meio de exames laboratoriais.

### **Distúrbios cardíacos**

**Hifloxan®** está associado a casos de prolongamento de QT (Ver em, “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 **Hifloxan®** concomitantemente com medicamentos que podem resultar em prolongamento do intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe III ou IA, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (Ver em “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 em, “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 em, “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Em tais circunstâncias, a administração de **Hifloxan®** 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 (Ver em, “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Nesses casos, **Hifloxan®** 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 **Hifloxan®**. 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 em, “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 **Hifloxan®** (Ver em, 9. REAÇÕES ADVERSAS).

### **Sistema musculoesquelético**

**Hifloxan®** 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 **Hifloxan®**, 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 **Hifloxan®**. 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). **Hifloxan®** deve ser usado com cuidado em pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento quinolônico.

### **Sistema nervoso**

**Hifloxan®**, 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), **Hifloxan®** 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 em “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Se ocorrerem convulsões, **Hifloxan®** deve ser descontinuado. Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo **Hifloxan®**. Em casos raros, podem ocorrer depressão ou reações psicóticas, que podem evoluir para ideias/pensamentos suicidas e comportamento autodestrutivo, como tentativa ou suicídio (Ver em “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Caso o paciente desenvolva qualquer uma destas reações, **Hifloxan®** deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas.

Têm sido relatados casos de polineuropatia sensorial ou sensitiva, resultando em parestesias, hipoestésias, disestésias ou fraqueza em pacientes recebendo fluorquinolonas, incluindo **Hifloxan®**. Pacientes em tratamento com **Hifloxan®** 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 em, “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

### **Pele e anexos**

O **Hifloxan®** pode induzir reações de fotossensibilidade na pele. Portanto, pacientes que utilizam **Hifloxan®** 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 em, “9. 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 (Ver em, “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

#### **Reações no local da injeção**

Têm-se documentado reações no local da aplicação com o uso endovenoso de **Hifloxan**<sup>®</sup> (Ver em, “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 em, “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 em, “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS” – Dados Pré-clínicos de Segurança), portanto, o uso de **Hifloxan**<sup>®</sup> não é recomendado durante a gravidez.

Estudos feitos com animais não evidenciaram efeitos teratogênicos (malformações) imaturos. (Ver em, “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados Pré-Clínicos de Segurança”).

#### **CATEGORIA DE RISCO C.**

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

**O ciprofloxacino é excretado no leite materno. Devido ao potencial risco de dano articular, o uso de Hifloxan<sup>®</sup> não é recomendado durante a amamentação (Ver em, “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS” – Dados Pré-Clínicos de segurança”).**

#### **Uso em idosos**

(Ver em, “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” – Idosos.)

#### **Aumento do risco de aneurisma e dissecação da aorta**

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecação 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 dissecação aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecação 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:** **Hifloxan**<sup>®</sup>, como outras fluoroquinolonas, deve ser utilizado com cautela em pacientes que estejam recebendo medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (Ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

**tizanidina:** Em um estudo clínico com voluntários sadios houve um aumento nas concentrações séricas de tizanidina (aumento de C<sub>max</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 (Ver em, “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Medicamentos contendo tizanidina não devem ser administrados com **Hifloxan**<sup>®</sup> (Ver em “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

**teofilina:** A administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo teofilina pode produzir aumento indesejável das concentrações séricas de teofilina. Isto pode causar efeitos indesejáveis induzidos pela teofilina. Em casos muito raros, esses efeitos indesejáveis podem pôr a vida em risco ou ser fatais. Quando o uso da associação for inevitável, as concentrações séricas da teofilina deverão ser cuidadosamente monitoradas e sua dose reduzida convenientemente (Ver em, “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

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

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

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

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

**Agentes antidiabéticos orais:** Foi relatada hipoglicemia quando **Hifloxan**<sup>®</sup> e antidiabéticos orais, principalmente sulfonilureias (por exemplo, glibenclamida, glimepirida), foram coadministradas, possivelmente por intensificar a ação do antidiabético oral (Ver em “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  $C_{max}$  da duloxetina. Embora nenhum dado clínico esteja disponível sobre uma possível interação com ciprofloxacino, efeito similar pode ser esperado da administração concomitante (Ver em, “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  $C_{max}$  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 **Hifloxan**<sup>®</sup> (Ver 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 ciprofloxacino se administrado concomitantemente, acompanhado de efeitos secundários.

**clozapina:** A concentração sérica da clozapina e da N-desmetilclozapina aumentou em 29% e 31%, respectivamente, após administração simultânea de ciprofloxacino 250 mg com clozapina durante 7 dias. Recomenda-se realizar monitoramento clínico e ajuste de dose de clozapina apropriadamente durante e logo após a coadministração com **Hifloxan**<sup>®</sup> (Ver em, “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 **Hifloxan**<sup>®</sup> e sildenafil, considerando os riscos e benefícios.

#### **Interações com exames**

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

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

**Hifloxan**<sup>®</sup> deve ser conservado na embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto **Hifloxan**<sup>®</sup> ou microfuros que interferem na sua estabilidade deve-se empilhar no máximo 05 (cinco) caixas.

**Hifloxan**<sup>®</sup> 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**

O **Hifloxan**<sup>®</sup> é uma solução para aplicação intravenosa límpida, levemente amarelada, isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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

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

Utilizar apenas solução límpida.

Por causa da fotossensibilidade da solução, retirar a bolsa da embalagem 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 ciprofloxacino (mg) intravenoso
Infecções do trato respiratório (dependendo da gravidade e do micro-organismo)		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 400 mg
	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 (Ver em, "PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL E HEPÁTICA").

**Crianças e adolescentes – fibrose cística**

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

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

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

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

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

**Duração do tratamento**

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

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

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

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

**Crianças e Adolescentes**

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

**Posologia na insuficiência renal e hepática****Adultos****Pacientes com insuficiência renal**

Depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL: a dose máxima diária de ciprofloxacino por via intravenosa deverá ser de 800 mg/dia.

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 **Hifloxan**<sup>®</sup> por via intravenosa deverá ser de 400 mg/dia.



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

Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL: a dose máxima diária de ciprofloxacino por via intravenosa deverá ser de 800 mg/dia.

Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL: a dose máxima diária de 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 **Hifloxan**<sup>®</sup> solução ao dialisado (intraperitoneal): 50 mg de **Hifloxan**<sup>®</sup>/litro de dialisado, administrado 4 vezes por dia, a cada 6 horas.

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

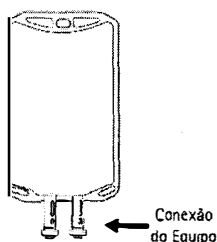
Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

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

Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL: a dose máxima diária de **Hifloxan**<sup>®</sup> por via intravenosa deverá ser de 800 mg/dia.

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

#### **Soluflex (Trilaminado)**



Pequenas gotículas entre a bolsa e a sobrebolsa podem estar presentes e é característica do produto e processo produtivo. Alguma opacidade do plástico da bolsa pode ser observada devido ao processo de esterilização. Isto é normal e não afeta a qualidade ou segurança da solução. A opacidade irá diminuir gradualmente.

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

**muito comum** (≥ 1/10)

**comum** (≥ 1/100 a < 1/10)

**incomum** (≥ 1/1.000 a < 1/100)

**rara** (≥ 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 em, “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
--------	-------------------------------------------------------------

<b>Incomum:</b>	Trombocitopenia, plaquetose, confusão e desorientação, alucinações, parestesia, disestesia, convulsão, vertigem, distúrbios visuais, perda de audição, taquicardia, vasodilatação, hipotensão, alteração hepática transitória, icterícia, insuficiência renal, edema
<b>Raras:</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

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

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

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

**DIZERES LEGAIS  
USO RESTRITO A HOSPITAIS  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS nº: 1.0311.0074  
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza  
CRF-GO nº 5554



Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027  
C.N.P.J.: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9  
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br  
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500  
Indústria Brasileira



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/08/2019.**

**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA DO PROFISSIONAL**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a 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
---	---	10452 – GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10452 – GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	- Inclusão da bula do produto em bolsa PEBD. Sem alteração do conteúdo da bula para as apresentações em Bolsa Soluflex	VP  VPS	2 MG/ML SOL INJ IV CX 60 ENV PLAS BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML  2 MG/ML SOL INJ IV CX 36 ENV PLAS BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 200ML
29/05/2020	1699415/20-9	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/05/2020	1699415/20-9	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/05/2020	- Adequação no item: Composição - Alteração no item 8. <b>POSOLOGIA E MODO DE USAR</b> - Adequações e correções ortográficas no texto da bula	VP/VPS	2 MG/ML SOL INJ IV CX 60 ENV PLAS BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML  2 MG/ML SOL INJ IV CX 36 ENV PLAS BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 200ML
28/08/2019	2068035/19-0	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/08/2019	2068035/19-0	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/08/2019	- Correções no Texto da Bula - Alteração nas Apresentações - Alteração do Material de Acondicionamento da Bolsa - Correção da Osmolaridade - Alteração no item 9. <b>REAÇÕES ADVERSAS</b> - Frase de alerta - Alteração no item 8. <b>POSOLOGIA E MODO DE USAR</b> – desenho da bolsa - Alteração do Responsável Técnico - Alteração nos Dizeres Legais	VP/VPS	2 MG/ML SOL INJ IV CX 60 ENV PLAS BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML  2 MG/ML SOL INJ IV CX 36 ENV PLAS BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 200ML
21/12/2018	1204126/18-2	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula	---	---	---	---	Inclusão de informação no item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, para adequação ao medicamento referência.	VP/VPS	2 MG/ML SOL INJ IV ENV BOLS PP TRANS SIST FECH X 100 ML

									<p>2 MG/ML SOL INJ IV ENV BOLS PP TRANS SIST FECH X 200 ML</p> <p>2 MG/ML SOL INJ IV CX 70 ENV PLAS BOLS PVC TRANS SIST FECH X 100 ML</p> <p>2 MG/ML SOL INJ IV CX 45 ENV PLAS BOLS PVC TRANS SIST FECH X 200 ML</p>
06/09/2018	0874921/18-3	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula	---	---	---	---	<p>Inclusão de novas apresentações comerciais.</p> <p>Atualização nos dizeres legais.</p> <p>Adequação a bula do medicamento referência.</p>	VP/VPS	<p>2 mg/mL sol inj iv env bols pp trans sist fech x 100 mL</p> <p>2 mg/mL sol inj iv env bols pp trans sist fech x 200 mL</p> <p>2 mg/ml sol inj iv cx 70 env plas bols PVC trans sist fech x 100 ml</p> <p>2 mg/ml sol inj iv cx 45 env plas bols PVC trans sist fech x 200 ml</p>
27/08/2015	0764380/15-2	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula	26/08/2015	0760440/15-8	10452- GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	26/08/2015	<p>Inclusão de nova apresentação comercial:</p> <p>- Solução injetável 2mg/mL. Caixa com 70 Bolsa plástica de 100ml</p> <p>- Solução injetável 2mg/mL. Caixa com 45 Bolsa plástica de 200ml</p>	VPS	<p>2 mg/ml sol inj iv cx 70 env plas bols PVC trans sist fech x 100 ml</p> <p>2 mg/ml sol inj iv cx 45 env plas bols PVC trans sist fech x 200 ml</p>
25/02/2015	0168694/15-1	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/02/2015	0141616/15-2	10452- GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	13/02/2015	Alteração dos Dizeres Legais.	VPS	2 mg/ml sol inj iv env plas bols PVC trans sist fech x 100 ml

									2 mg/ml sol inj iv env plas bols PVC trans sist fech x 200 ml
20/02/2015	0153922/15-1	10450 – SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/02/2015	0141616/15-2	10452- GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	13/02/2015	Adequação a todos os itens a RDC 47/09 e a bula padrão.	VPS	2 mg/ml sol inj iv env plas bols PVC trans sist fech x 100 ml  2 mg/ml sol inj iv env plas bols PVC trans sist fech x 200 ml
26/11/2014	1063533/14-5	10457- SIMILAR- Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC nº 60/12	12/09/2014	0757531149	10459- GENÉRICO- Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC nº 60/12	12/09/2014	Adequação a todos os itens a RDC 47/09 e a bula padrão.	VPS	2 mg/ml sol inj iv env plas bols PVC trans sist fech x 100 ml  2 mg/ml sol inj iv env plas bols PVC trans sist fech x 200 ml

# **BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**HIFLOXAN<sup>®</sup>**

**BOLSA PEBD**

**HALEX ISTAR**

**SOLUÇÃO PARA INFUSÃO**

**2 mg/mL**

# Hifloxan<sup>®</sup>

ciprofloxacino

isofarma<sup>\*</sup>

## APRESENTAÇÕES:

Solução para infusão de ciprofloxacino 2 mg/mL. Caixa contendo 60 bolsas plásticas de 100 mL.

Solução para infusão de ciprofloxacino 2 mg/mL. Caixa contendo 32 bolsas plásticas de 200 mL.

## VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA SISTEMA FECHADO – POLIETILENO USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:

ciprofloxacino (D.C.B.: 02137)..... 2 mg (0,2%)

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

## Conteúdo eletrolítico

sódio (Na<sup>+</sup>)..... 154 mEq/L

cloreto (Cl<sup>-</sup>)..... 154 mEq/L

Osmolaridade: ..... 321 mOsm/L

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

As indicações de Hifloxan<sup>®</sup> são as seguintes:

#### Adultos

Para o tratamento de infecções complicadas e não complicadas causadas por microrganismos sensíveis ao 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 Ciprofloxacino. A maioria dos casos de pneumonia que não necessitam de tratamento hospitalar é causada por *Streptococcus pneumoniae*. Nesses casos, Hifloxan<sup>®</sup> 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.

Hifloxan<sup>®</sup> 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 Hifloxan<sup>®</sup> 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 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 microrganismos 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 sepsis (bacilos Gram-negativos) foram tratados com 300mg 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 I.V. a cada 12 h) ou a ceftazidima (0,5 a 2 g, I.V. a cada 12h) 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 (200mg I.V. a cada 12h por 12 dias) foi utilizado no tratamento de vinte pacientes com meningite grave. Os principais micro-organismos isolados foram

*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 200mg (68% dos pacientes) ou 300mg (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 2mg/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 Hiflozan® é um agente antibacteriano quinolônico sintético, de amplo espectro (código ATC J01MA02).

#### Mecanismo de Ação

O Hiflozan® tem atividade *in vitro* contra uma ampla gama de microrganismos gram-negativos e gram-positivos. A ação bactericida do Hiflozan® 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 Hiflozan® é frequente por mutações das topoisomerases bacterianas e se desenvolve lentamente em várias etapas. A resistência ao Hiflozan® 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 Hiflozan® e à resistência cruzada entre as quinolonas. A impermeabilidade bacteriana e/ou expressão das bombas de efluxo podem afetar a sensibilidade ao Hiflozan®. 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 Hiflozan® e outros grupos antimicrobianos. Os microrganismos resistentes a esses medicamentos podem ser sensíveis ao Hiflozan®.

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 Hiflozan® tem mostrado atividade *in vitro* contra cepas sensíveis dos seguintes microrganismos:

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

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

Os seguintes microrganismos mostram um grau variável de sensibilidade ao Hiflozan®: *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 Hiflozan®: *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 Hiflozan® 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 em "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

### Absorção

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

### Distribuição

A ligação proteica do **Hifloxan**<sup>®</sup> é baixa (20 – 30%) e a substância no plasma encontra-se fundamentalmente sob a forma não ionizada. O **Hifloxan**<sup>®</sup> 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 **Hifloxan**<sup>®</sup> 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  $C_{\text{máx}}$  e a AUC não foram dependentes da idade. Nenhum aumento notável de  $C_{\text{máx}}$  e AUC foi observado com doses múltiplas (10 mg/kg/3 x dia). Em 10 crianças menores de 1 ano com septicemia grave, a  $C_{\text{máx}}$  foi de 6,1 mg/L (faixa de 4,6 – 8,3 mg/L) após infusão intravenosa de 10 mg/kg durante 1 hora; e 7,2 mg/L (faixa 4,7 – 11,8 mg/L) em crianças de 1 a 5 anos. Os valores da AUC foram de 17,4 mg·h/L (faixa 11,8 – 32,0 mg·h/L) e de 16,5 mg·h/L (faixa 11,0 – 23,8 mg·h/L) nas respectivas faixas etárias. Esses valores estão dentro da faixa relatada para adultos tratados com doses terapêuticas. Com base na análise farmacocinética da população pediátrica com infecções diversas, a meia-vida média esperada em crianças é de aproximadamente 4 a 5 horas.

### Dados Pré-Clínicos de Segurança

#### Toxicidade aguda

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

#### Toxicidade Crônica

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

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

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

#### Carcinogenicidade

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

#### Toxicologia da reprodução

**Estudos de fertilidade em ratos:** o **Hifloxan**<sup>®</sup> 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 ratos:** 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 e 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 **Hifloxan**<sup>®</sup> ou a outro derivado quinolônico ou a qualquer componente da fórmula (Ver em, “**COMPOSIÇÃO**”). A administração concomitante de **Hifloxan**<sup>®</sup> e tizanidina (Ver em “**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 **Hifloxan**<sup>®</sup> deve ser utilizado em associação a um antibiótico apropriado.

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

**Hifloxan®** 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 **Hifloxan®** e confirmar a sensibilidade por meio de exames laboratoriais.

### **Distúrbios cardíacos**

**Hifloxan®** está associado a casos de prolongamento de QT (Ver em, “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 **Hifloxan®** concomitantemente com medicamentos que podem resultar em prolongamento do intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe III ou IA, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (Ver em “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 em, “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 em, “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Em tais circunstâncias, a administração de **Hifloxan®** 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 (Ver em, “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Nesses casos, **Hifloxan®** 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 **Hifloxan®**. 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 em, “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 **Hifloxan®** (Ver em, 9. REAÇÕES ADVERSAS).

### **Sistema musculoesquelético**

**Hifloxan®** 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 **Hifloxan®**, 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 **Hifloxan®**. 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). **Hifloxan®** deve ser usado com cuidado em pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento quinolônico.

### **Sistema nervoso**

**Hifloxan®**, 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), **Hifloxan®** 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 em “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Se ocorrerem convulsões, **Hifloxan®** deve ser descontinuado. Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo **Hifloxan®**. Em casos raros, podem ocorrer depressão ou reações psicóticas, que podem evoluir para ideias/pensamentos suicidas e comportamento autodestrutivo, como tentativa ou suicídio (Ver em “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Caso o paciente desenvolva qualquer uma destas reações, **Hifloxan®** deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas.

Têm sido relatados casos de polineuropatia sensorial ou sensimotora, resultando em parestesias, hipoestésias, disestesias ou fraqueza em pacientes recebendo fluorquinolonas, incluindo **Hifloxan®**. Pacientes em tratamento com **Hifloxan®** 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 em, “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

### **Pele e anexos**

O **Hifloxan®** pode induzir reações de fotossensibilidade na pele. Portanto, pacientes que utilizam **Hifloxan®** 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 em, “9. 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 (Ver em, “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

#### **Reações no local da injeção**

Têm-se documentado reações no local da aplicação com o uso endovenoso de **Hifloxan**<sup>®</sup> (Ver em, “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 em, “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 em, “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS” – Dados Pré-clínicos de Segurança), portanto, o uso de **Hifloxan**<sup>®</sup> não é recomendado durante a gravidez.

Estudos feitos com animais não evidenciaram efeitos teratogênicos (malformações) imaturos. (Ver em, “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados Pré-Clínicos de Segurança”).

#### **CATEGORIA DE RISCO C.**

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

O ciprofloxacino é excretado no leite materno. Devido ao potencial risco de dano articular, o uso de **Hifloxan**<sup>®</sup> não é recomendado durante a amamentação (Ver em, “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS” – Dados Pré-Clínicos de segurança”).

#### **Uso em idosos**

(Ver em, “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” – Idosos.)

#### **Aumento do risco de aneurisma e dissecação da aorta**

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecação 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 dissecação aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecação 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: Hifloxan**<sup>®</sup>, como outras fluoroquinolonas, deve ser utilizado com cautela em pacientes que estejam recebendo medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (Ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

**tizanidina:** Em um estudo clínico com voluntários sadios houve um aumento nas concentrações séricas de tizanidina (aumento de  $C_{\text{máx}}$ : 7 vezes, variação: 4 a 21 vezes; aumento da AUC: 10 vezes, variação: 6 a 24 vezes) quando administrada concomitantemente com ciprofloxacino. Houve potencialização do efeito hipotensivo e sedativo relacionada ao aumento das concentrações séricas (Ver em, “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Medicamentos contendo tizanidina não devem ser administrados com **Hifloxan**<sup>®</sup> (Ver em “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

**teofilina:** A administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo teofilina pode produzir aumento indesejável das concentrações séricas de teofilina. Isto pode causar efeitos indesejáveis induzidos pela teofilina. Em casos muito raros, esses efeitos indesejáveis podem pôr a vida em risco ou ser fatais. Quando o uso da associação for inevitável, as concentrações séricas da teofilina deverão ser cuidadosamente monitoradas e sua dose reduzida convenientemente (Ver em, “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

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

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

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

**ciclosporina:** A administração simultânea de **Hifloxan**<sup>®</sup> 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 **Hifloxan**<sup>®</sup> com antagonistas da vitamina K pode aumentar seus efeitos anticoagulantes. O risco pode variar conforme a infecção subjacente, idade e condição geral do paciente de modo que a contribuição do ciprofloxacino para elevar a RNI (relação normal internacional) torna-se difícil de ser avaliada. A RNI deve ser frequentemente monitorada durante e logo após a administração de ciprofloxacino com antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocoumarol, femprocumona ou fluindiona).

**Agentes antidiabéticos orais:** Foi relatada hipoglicemia quando **Hifloxan**<sup>®</sup> e antidiabéticos orais, principalmente sulfonilureias (por exemplo, glibenclamida, glimepirida), foram coadministradas, possivelmente por intensificar a ação do antidiabético oral (Ver em “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  $C_{max}$  da duloxetina. Embora nenhum dado clínico esteja disponível sobre uma possível interação com ciprofloxacino, efeito similar pode ser esperado da administração concomitante (Ver em, “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  $C_{max}$  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 administração com **Hifloxan**<sup>®</sup> (Ver em, “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

**clozapina:** A concentração sérica da clozapina e da N-desmetilclozapina aumentou em 29% e 31%, respectivamente, após administração simultânea de ciprofloxacino 250 mg com clozapina durante 7 dias. Recomenda-se realizar monitoramento clínico e ajuste de dose de clozapina apropriadamente durante e logo após a administração com **Hifloxan**<sup>®</sup> (Ver em, “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 sadios. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever o uso concomitante de **Hifloxan**<sup>®</sup> e sildenafil, considerando os riscos e benefícios.

#### Interações com exames

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

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Hifloxan**<sup>®</sup> deve ser conservado na embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto **Hifloxan**<sup>®</sup> ou microfuros que interferem na sua estabilidade deve-se respeitar o empilhamento máximo indicado na caixa do produto.

**Hifloxan**<sup>®</sup> 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

O **Hifloxan**<sup>®</sup> é uma solução para aplicação intravenosa límpida, levemente amarelada, isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Utilizar apenas solução límpida.

Por causa da fotossensibilidade da solução, retirar a bolsa da embalagem 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 ciprofloxacino (mg) intravenoso
Infecções do trato respiratório (dependendo da gravidade e do micro-organismo)		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 400 mg
	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 (Ver em, "PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL E HEPÁTICA").

**Crianças e adolescentes – fibrose cística**

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

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

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

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

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

**Duração do tratamento**

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

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

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

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

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

**Crianças e Adolescentes**

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

**Posologia na insuficiência renal e hepática****Adultos****Pacientes com insuficiência renal**

Depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL: a dose máxima diária de ciprofloxacino por via intravenosa deverá ser de 800 mg/dia.

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 Hifloxan<sup>®</sup> por via intravenosa deverá ser de 400 mg/dia.

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

Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL: a dose máxima diária de ciprofloxacino por via intravenosa deverá ser de 800 mg/dia.

Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL: a dose máxima diária de 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 **Hifloxan**<sup>®</sup> solução ao dialisado (intraperitoneal): 50 mg de **Hifloxan**<sup>®</sup>/litro de dialisado, administrado 4 vezes por dia, a cada 6 horas.

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

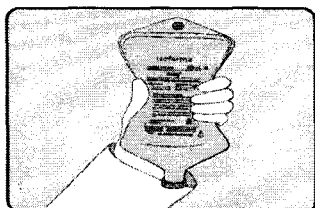
Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

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

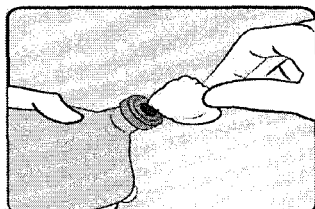
Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL: a dose máxima diária de **Hifloxan**<sup>®</sup> por via intravenosa deverá ser de 800 mg/dia.

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

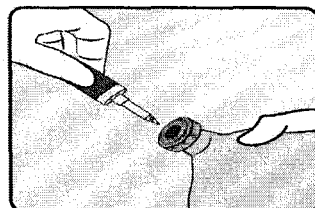
### **PARA ADMINISTRAÇÃO DA SOLUÇÃO PARENTERAL**



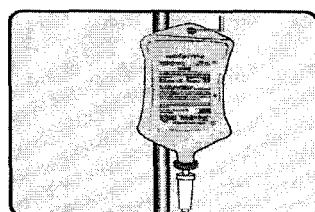
1 - Para segurança do paciente, verifique se existem vazamentos apertando a embalagem primária. Caso detecte vazamento de solução, não utilize o medicamento, pois sua esterilidade estará comprometida. Comunique a ocorrência ao SAC da empresa através do endereço eletrônico.



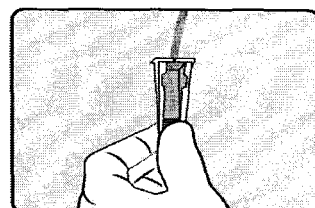
2 - Remova o lacre de proteção do acesso somente na hora do uso. Realize a assepsia da embalagem primária e de seu bico de acesso com Álcool 70%.



3 - Conecte o equipo de infusão da solução no disco de elastômero que lacra o contato da solução com o ambiente externo.



4 - Suspenda a bolsa contendo a solução, apenas pela alça de sustentação.



5 - Administre 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 **Hifloxan®** 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 gastrointestinais:**

**Reações comuns:** náusea e diarreia.

**Reações incomuns:** vômito, dores gastrointestinais 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 em, “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):

<b>Comum:</b>	Vômito, aumento transitório das transaminases, rash cutâneo
<b>Incomum:</b>	Trombocitopenia, plaquetose, confusão e desorientação, alucinações, parestesia, disestesia, convulsão, vertigem, distúrbios visuais, perda de audição, taquicardia, vasodilatação, hipotensão, alteração hepática transitória, icterícia, insuficiência renal, edema
<b>Raras:</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

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 ciprofloxacino na superdose. Apenas uma pequena quantidade do ciprofloxacino (menos de 10%) é eliminada por hemodíalise ou diálise peritoneal.

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

**DIZERES LEGAIS  
USO RESTRITO A HOSPITAIS  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS nº: 1.0311.0074  
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza  
CRF-GO nº 5554

**Fabricado por:**  
**Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.**  
Eusébio – CE

**Registrado por:**  
**Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.**  
Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027  
C.N.P.J.: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9  
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br  
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500  
Indústria Brasileira



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/03/2023**

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA DO PROFISSIONAL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a 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
---	---	10450- SIMILAR Notificação De Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	---	10450- SIMILAR Notificação De Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	<p>- Adequação da bula para inclusão das informações do produto que será produzido na unidade nordeste:</p> <p>- Inclusão da informação <b>SISTEMA FECHADO - POLIETILENO</b></p> <p><b>- 6. COMO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO?</b></p> <p>Inclusão da informação relacionada a bolsa PEBD;</p> <p>Inclusão da informação do local de fabricação e registro.</p>	VP	2 MG/ML SOL INFUS IV CX 60 ENVOL BOLS PLAS PEBD TRANS SIST FECH X 100ML
---	---	10450- SIMILAR Notificação De Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	---	10450- SIMILAR Notificação De Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	<p>- Adequação da bula para inclusão das informações do produto que será produzido na unidade nordeste:</p> <p>- Inclusão da informação <b>SISTEMA FECHADO - POLIETILENO</b></p> <p><b>- 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:</b> Alteração da frase de empilhamento</p> <p><b>- 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</b></p> <p>Inclusão da informação relacionada a bolsa PEBD;</p> <p>Inclusão da informação do local de fabricação e registro.</p> <p><b>9. REAÇÕES ADVERSAS:</b> Alteração da frase Vigimed</p>	VPS	2 MG/ML SOL INFUS IV CX 32 ENVOL BOLS PLAS PEBD TRANS SIST FECH X 200ML