



Cipro[®] XR

Bayer S.A.

Comprimido revestido de liberação prolongada

500 mg e 1000 mg



Cipro[®] XR **cloridrato de ciprofloxacino**

APRESENTAÇÕES

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

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

USO ORAL **USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O índice de erradicação microbiológico global observado quando tratado com Cipro[®] XR 500 mg (94,5%) foi semelhante ao observado quando tratado com Cipro[®] 250 mg comprimido de liberação imediata administrado 2 x ao dia (93,7%). Os índices de erradicação dos patógenos



mais comuns, para ambos os tratamentos foram: *Escherichia coli* 97,5% com Cipro[®] XR 500 mg e 97,2% com Cipro[®] 250 mg; *Enterococcus faecalis* 90,9% com Cipro[®] XR 500 mg e 81,0% com Cipro[®] 250 mg; *Klebsiella pneumoniae* 77,8% com Cipro[®] XR 500 mg e 78,6% com Cipro[®] 250 mg; *Proteus mirabilis* 91,7% com Cipro[®] XR 500 mg e 100% com Cipro[®] 250 mg; *Staphylococcus saprophyticus* 83,3% com Cipro[®] XR 500 mg e 100% com Cipro[®] 250 mg¹.

O índice de erradicação microbiológico global observado quando tratado com Cipro[®] XR 1000 mg (89,0%) foi semelhante ao observado quando tratado com Cipro[®] 500 mg comprimidos de liberação imediata, administrado 2 x ao dia (85,0%). Os índices de erradicação dos patógenos mais comuns, para ambos os tratamentos foram: *Escherichia coli* 97,0% com Cipro[®] XR 1000 mg e 99,0% com Cipro[®] 500 mg; *Enterococcus faecalis* 100% com Cipro[®] XR 1000 mg e 67,0% com Cipro[®] 500 mg; *Klebsiella pneumoniae* 95,0% com Cipro[®] XR 1000 mg e 83,0% com Cipro[®] 500 mg; *Proteus mirabilis* 92,0% com Cipro[®] XR 1000 mg e 100% com Cipro[®] 500 mg².

Quanto à avaliação clínica, os índices de cura clínica observados foram de 95,0% para Cipro[®] XR 500 mg e de 91,5% para Cipro[®] 250 mg na população válida para a análise de eficácia. No seguimento tardio a cura se manteve em 80,9% e 83,9% dos casos, respectivamente, para Cipro[®] XR 500 mg e Cipro[®] 250 mg¹.

Estes resultados foram consistentes com os resultados de erradicação. Em resumo, na população válida para a análise de eficácia, os índices de erradicação microbiológica e cura clínica obtidos foram de 94,5% e 95,0% para Cipro[®] XR 500 mg e 93,7% e 91,5% para o grupo controle, respectivamente¹.

Quanto à avaliação clínica de Cipro[®] XR 1000 mg, os índices de cura clínica observados foram de 97,0% para Cipro[®] XR 1000 mg e de 94,0% para Cipro[®] 500 mg na população válida para a análise de eficácia. Os índices no seguimento tardio, a cura se manteve em 83,0% e 81,0%, respectivamente, para Cipro[®] XR 1000 mg e Cipro[®] 500 mg. Estes resultados foram consistentes com os resultados de erradicação microbiológica. Em resumo, na população válida para a análise de eficácia, os índices de erradicação microbiológica e clínica obtidos foram de 89,0% e 97,0% para Cipro[®] XR 1000 mg e 85,0% e 94,0% para o grupo controle, respectivamente².

Referências Bibliográficas

1. Henry, D. C., Jr., Bettis, R. B., Riffer, E., Haverstock, D. C., Kowalsky, S. F., Manning, K. et al: Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily



ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. Clin Ther 2002; 24: 2088-2104.

2. Talan, D. A., Klimberg I. W., Nicolle L. E., Song J., Kowalsky S. F., Church D. A., et al Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis. The Journal of Urology 2004; 171: 734-739.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

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

➤ Mecanismo de ação

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

➤ Mecanismo de resistência

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

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

➤ Sensibilidade *in vitro* ao ciprofloxacino

A prevalência da resistência adquirida pode variar segundo a região geográfica e o tempo para determinadas espécies, e é desejável dispor de informação local de resistência, principalmente quando se tratar de infecções graves. Quando necessário, deve-se solicitar o conselho de um



especialista se a prevalência local da resistência é tal que seja questionada a utilidade do preparado, pelo menos frente a determinados tipos de infecção.

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

Microrganismos gram-positivos aeróbios:

Enterococcus faecalis (muitas cepas são somente moderadamente sensíveis)

Staphylococcus saprophyticus

Microrganismos gram-negativos aeróbios:

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

Os seguintes microrganismos mostram um grau variável de sensibilidade ao ciprofloxacino:

Enterococcus faecalis, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*

➤ **Propriedades farmacocinéticas**

- Absorção

Geral

Cipro[®] XR comprimidos são formulados para liberar a droga a uma velocidade menor que a dos comprimidos de liberação imediata. Cerca de 35% da dose está contida na camada de liberação imediata e os 65% restantes na matriz de liberação lenta. Cipro[®] XR foi formulado para liberar toda a dose antes do comprimido alcançar a região distal do intestino delgado. A farmacocinética dos comprimidos de Cipro[®] XR não é alterada pela administração concomitante de alimentos.

Cipro[®] XR 500 mg

Após administração oral de Cipro[®] XR comprimidos de 500 mg, a absorção do ciprofloxacino é rápida e quase completa. A área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) após dose única é de 7,24 mg*h/L (média geométrica). Entre 1 e 4 horas após administração atingem-se as concentrações plasmáticas máximas de 1,42 mg/L (média geométrica). No estado de equilíbrio, a biodisponibilidade relativa atinge cerca de 97% (intervalo de confiança de 90%: 89 -107%).



Cipro[®] XR 1000 mg

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

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

- Distribuição

A ligação proteica do ciprofloxacino é baixa (20 – 30%) e a substância presente no plasma encontra-se amplamente sob a forma não ionizada. O ciprofloxacino pode difundir-se livremente para o espaço extravascular. O grande volume de distribuição no estado de equilíbrio, de 2-3 L/kg de peso corpóreo, mostra que o ciprofloxacino penetra nos tecidos e atinge concentrações que claramente excedem os valores séricos correspondentes.

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

- Metabolismo

Foram relatadas pequenas concentrações de 4 metabólitos, identificados como desetilenciprofloxacino (M1), sulfociprofloxacino (M2), oxociprofloxacino (M3) e formilciprofloxacino (M4). M1 a M3 apresentam atividade antimicrobiana in vitro comparável ou inferior à do ácido nalidíxico. O M4, o menor em quantidade, apresenta atividade antimicrobiana in vitro quase equivalente à do norfloxacino.

- Eliminação

O ciprofloxacino é amplamente excretado sob forma inalterada pelos rins e, em menor extensão, por via extrarrenal.

➤ Dados Pré-Clínicos de Segurança

- Toxicidade aguda

A toxicidade aguda do ciprofloxacino após a administração oral pode ser classificada como muito baixa. Dependendo da espécie, a DL₅₀ após infusão intravenosa é 125-290 mg/kg.

- Toxicidade Crônica

Estudos de Tolerabilidade Crônica acima de 6 meses

Administração oral



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

Administração parenteral

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

- Carcinogenicidade

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

- Toxicologia da reprodução

Estudos de fertilidade em ratas

O ciprofloxacino não afetou a fertilidade, o desenvolvimento intrauterino e pós-natal das crias, nem a fertilidade da geração F1.

Estudos de embriotoxicidade

Não se observou indício de qualquer ação embriotóxica ou teratogênica do ciprofloxacino.

Desenvolvimento perinatal e pós-natal em ratas

Não se detectaram efeitos no desenvolvimento perinatal ou pós-natal dos animais. A avaliação histológica ao fim do período de criação não revelou nenhum sinal de dano articular nas crias.

- Mutagenicidade

Foram realizados oito estudos, in vitro, sobre mutagenicidade 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 DNA de hepatócitos de ratos em cultivo primário (UDS)] tenham apresentado resultados positivos, todos os sistemas de testes in vivo que cobriam todos os aspectos relevantes resultaram negativos.

- Estudos de tolerabilidade articular

Assim como outros inibidores da girase, o ciprofloxacino causa danos nas grandes articulações que suportam peso em animais imaturos. O grau da lesão articular varia de acordo com a idade, espécie e dose; a lesão pode ser reduzida eliminando-se a carga articular. Os estudos com animais adultos (rato, cão) não evidenciaram lesões nas cartilagens. Em um estudo com cães jovens Beagle, o ciprofloxacino em altas doses (1,3 a 3,5 vezes a dose terapêutica), causou lesões articulares após duas semanas de tratamento, que ainda estavam presentes após cinco meses. Com doses terapêuticas não se observaram esses efeitos.



4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao ciprofloxacino, a outro derivado fluoroquinolônico ou a qualquer componente da fórmula (veja o item “Composição”).

A administração concomitante de ciprofloxacino e tizanidina (veja o item “Interações Medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cipro[®] XR 1000 mg

➤ **Insuficiência renal**

Para pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m² ou concentração de creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/100 mL) deve ser prescrito Cipro[®] XR 500 mg/dia e não Cipro[®] XR 1000 mg (veja “Pacientes com insuficiência renal e hepática” no item “Posologia e modo de usar”).

Cipro[®] XR 500 e 1000 mg

➤ **Crianças e adolescentes**

Como outros medicamentos de sua classe, o ciprofloxacino demonstrou ser causa de artropatia em articulações que suportam peso em animais imaturos. A análise dos dados de segurança disponíveis a respeito do uso de ciprofloxacino (formulação de comprimido diferente do XR, suspensão e solução de infusão) em pacientes com menos de 18 anos de idade, em sua maioria portadores de fibrose cística, não revelou qualquer evidência de danos a cartilagens ou articulações que pudessem ser relacionados ao uso do produto. Não se recomenda o uso de Cipro[®] XR 500 mg ou Cipro[®] XR 1000 mg a pacientes menores de 18 anos (veja “Crianças e Adolescentes” no item “Posologia e Modo de usar”).

➤ **Distúrbios cardíacos**

O ciprofloxacino está associado a casos de prolongamento do intervalo QT (veja o item “Reações Adversas”). As mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolonguem o QTc, uma vez que tendem a ter um intervalo QTc basal mais longo em comparação aos homens. Pacientes idosos podem também ser mais sensíveis aos efeitos associados ao medicamento sobre o intervalo QT. Deve-se ter cautela ao utilizar ciprofloxacino concomitantemente com medicamentos que podem resultar em prolongamento do intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe III ou IA, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (veja o item “Interações Medicamentosas”) ou em pacientes com fatores de risco para prolongamento QT ou “torsade de pointes” (por exemplo, síndrome congênita do QT longo, desequilíbrio



eletrolítico não corrigido, como hipocalemia ou hipomagnesemia, e doenças cardíacas como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou bradicardia).

➤ **Hipersensibilidade**

Em alguns casos podem ocorrer reações alérgicas e de hipersensibilidade após uma única dose (veja o item “Reações Adversas”), devendo o paciente informar ao médico imediatamente. Em casos muito raros reações anafiláticas/anafilactoides podem progredir para um estado de choque, com risco para a vida, em alguns casos após a primeira administração (veja o item “Reações Adversas”). Em tais circunstâncias, a administração de ciprofloxacino deve ser interrompida e instituir-se tratamento médico adequado (por exemplo, tratamento para choque).

➤ **Sistema gastrintestinal**

Se ocorrer diarreia grave e persistente durante ou após o tratamento, deve-se consultar um médico, já que esse sintoma pode ocultar uma doença intestinal grave (colite pseudomembranosa, com risco para a vida, com possível evolução fatal), que exige tratamento adequado imediato (veja o item “Reações Adversas”). Nesses casos, o ciprofloxacino deve ser descontinuado e deve ser iniciado tratamento terapêutico apropriado (por exemplo, vancomicina por via oral, na dose de 250 mg, quatro vezes por dia). Medicamentos que inibem o peristaltismo são contraindicados nesta situação.

➤ **Sistema hepatobiliar**

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

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

➤ **Miastenia grave**

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

➤ **Tendinite e ruptura de tendão**

Podem ocorrer tendinite e ruptura de tendão (predominantemente do tendão de Aquiles) com ciprofloxacino, algumas vezes bilateral, inclusive nas primeiras 48 horas de tratamento. Foram relatados casos até vários meses após o término do tratamento (veja o item “Reações Adversas”). O risco de tendinopatia pode estar aumentado em



pacientes idosos, durante atividade física intensa, em pacientes tratados concomitantemente com corticosteroides, em pacientes com insuficiência renal e pacientes com transplantes de órgãos sólidos.

Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, edema doloroso, inflamação), a extremidade afetada deve ser colocada em repouso, qualquer exercício físico inapropriado deve ser evitado, um médico deve ser consultado e o tratamento com o antibiótico deve ser suspenso.

O ciprofloxacino deve ser usado com cuidado em pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento fluoroquinolônico.

➤ **Convulsões**

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

Em pacientes com epilepsia ou com distúrbios preexistentes do sistema nervoso central (SNC) (por exemplo, limiar convulsivo reduzido, antecedentes de convulsão, redução do fluxo sanguíneo cerebral, lesão cerebral ou acidente vascular cerebral), o ciprofloxacino deve ser administrado somente se os benefícios do tratamento forem superiores aos possíveis riscos, uma vez que esses pacientes estão sob risco em razão de eventuais efeitos indesejáveis sobre o SNC. Casos de estados epilépticos têm sido relatados (veja o item “Reações Adversas”). Se ocorrerem convulsões, o ciprofloxacino deve ser descontinuado.

➤ **Reações psiquiátricas**

Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo ciprofloxacino. Em casos raros, depressão ou reações psicóticas podem evoluir para ideias/pensamentos suicidas e comportamento autodestrutivo, tais como tentativa de suicídio ou suicídio (veja o item “Reações Adversas”). Caso o paciente desenvolva essas reações, o ciprofloxacino deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas.

➤ **Neuropatia periférica**

Têm sido relatados casos de polineuropatia sensorial ou sensório-motora, resultando em parestesias, hipoestésias, disestésias ou fraqueza em pacientes recebendo fluoroquinolonas, incluindo o ciprofloxacino. Pacientes em tratamento com ciprofloxacino devem ser orientados a informar seu médico, antes de continuar o tratamento se desenvolverem sintomas de neuropatia, tais como dor, queimação, formigamento, dormência ou fraqueza (veja o item “Reações Adversas”).

➤ **Pele e anexos**



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

➤ **Citocromo P450**

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

➤ **Disglicemia**

Assim como ocorre com todas as fluoroquinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia, com o uso de Cipro[®] XR. Em pacientes tratados com Cipro[®] XR, ocorreu disglicemia principalmente em pacientes idosos com diabetes em tratamento concomitante com um hipoglicemiante oral (por exemplo, sulfonilureia) ou com insulina. Em pacientes diabéticos, é recomendado monitoramento cuidadoso da glicose sanguínea (veja o item “Reações Adversas”).

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

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

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



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

➤ **Gravidez e lactação**

Gravidez

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

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

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

Lactação

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT:

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

- Formação de quelatos:

A administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo cátions polivalentes, suplementos minerais (por exemplo, cálcio, magnésio, alumínio, ferro), polímeros ligantes de fosfato (por exemplo, sevelâmer, carbonato de lantânio), sucralfato ou antiácidos e medicamentos altamente tamponados (por exemplo, comprimidos de didanosina) contendo magnésio, alumínio, ou cálcio, reduz a absorção do ciprofloxacino. Portanto, ciprofloxacino deve ser administrado de 1 a 2 horas antes ou pelo menos 4 horas após essas preparações. Essa restrição não se aplica aos antiácidos da categoria dos bloqueadores do receptor H₂.



- Alimentos e produtos lácteos:

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

- Probenecida:

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

- Metoclopramida:

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

- Omeprazol:

A administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo omeprazol reduz ligeiramente a $C_{máx}$ e a AUC do ciprofloxacino.

- Tizanidina:

Em um estudo clínico com voluntários sadios houve um aumento nas concentrações séricas de tizanidina (aumento da $C_{máx}$: 7 vezes, variação: 4 a 21 vezes; aumento da AUC: 10 vezes, variação: 6 a 24 vezes) quando administrada concomitantemente com ciprofloxacino. Houve potencialização do efeito hipotensivo e sedativo relacionada ao aumento das concentrações séricas (veja “Citocromo P450” no item “Advertências e Precauções”). Medicamentos contendo tizanidina não devem ser administrados com ciprofloxacino (veja o item “Contraindicações”).

- Teofilina:

A administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo teofilina pode produzir aumento indesejável das concentrações séricas de teofilina. Isto pode causar efeitos indesejáveis induzidos pela teofilina. Em casos muito raros, esses efeitos indesejáveis podem colocar a vida em risco ou ser fatais. Quando o uso da associação for inevitável, as concentrações séricas da teofilina deverão ser cuidadosamente monitoradas e a sua dose reduzida convenientemente (veja “Citocromo P450” no item “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 ciprofloxacino e fenitoína concomitantemente. É recomendado o monitoramento da terapia com fenitoína, incluindo medições de concentração sérica de fenitoína, durante e imediatamente após a coadministração de ciprofloxacino e fenitoína para evitar a perda do controle das convulsões associadas aos níveis diminuídos de fenitoína e para evitar reações adversas relacionadas à superdose de fenitoína quando o ciprofloxacino é descontinuado em pacientes que estejam recebendo ambos.

- Metotrexato:

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

- Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs):

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

- Ciclosporina:

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

- Antagonistas da vitamina K:

A administração simultânea de ciprofloxacino com antagonistas da vitamina K pode aumentar seus efeitos anticoagulantes. O risco pode variar conforme a infecção subjacente, idade e condição geral do paciente de modo que a contribuição do ciprofloxacino para elevar a RNI (razão normalizada internacional) torna-se difícil de ser avaliada. A RNI deve ser frequentemente monitorada durante e logo após a coadministração de ciprofloxacino com antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocumarol, femprocumona ou fluindiona).



- Duloxetina:

Estudos clínicos demonstraram que a administração concomitante de duloxetina com fortes inibidores da isoenzima 1A2 do CYP450, tais como a fluvoxamina, pode aumentar a AUC e $C_{máx}$ da duloxetina. Embora nenhum dado clínico esteja disponível sobre uma possível interação com ciprofloxacino, efeito similar pode ser esperado da administração concomitante (veja “Citocromo P450” no item “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 CYP450, aumentou a $C_{máx}$ e AUC de ropinirol em 60% e 84%, respectivamente. É recomendado monitorar adequadamente os efeitos indesejáveis e realizar o ajuste de dose de ropinirol durante e logo após a coadministração com ciprofloxacino (veja “Citocromo P450” no item “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 CYP450, reduz a depuração da lidocaína administrada por via intravenosa em cerca de 22%. O tratamento com lidocaína foi bem tolerado, contudo pode ocorrer uma interação com o ciprofloxacino se administrado concomitantemente, acompanhado de efeitos secundários.

- Clozapina:

A concentração sérica da clozapina e da N-desmetilclozapina aumentou em 29% e 31%, respectivamente, após administração simultânea de ciprofloxacino 250 mg com clozapina durante 7 dias. Recomenda-se realizar monitoramento clínico e ajuste de dose de clozapina apropriadamente durante e logo após a coadministração com ciprofloxacino (veja “Citocromo P450” no item “Advertências e Precauções”).

- Sildenafil:

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

- Agomelatina:

Foi demonstrado em estudos clínicos que a fluvoxamina, potente inibidor da isoenzima 1A2 do CYP450, inibe o metabolismo da agomelatina resultando em aumento de 60



vezes à exposição da agomelatina. Apesar de não haver dados clínicos disponíveis para uma possível interação com ciprofloxacino, inibidor moderado da isoenzima 1A2 do CYP450, efeitos similares podem ser esperados com a administração concomitante (veja “Citocromo P450” no item “Advertências e Precauções”).

- Zolpidem:

A coadministração do ciprofloxacino pode aumentar os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

➤ **Interações com exames**

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

➤ **Características organolépticas**

Cipro[®] XR 500 mg e Cipro[®] XR 1000 mg são comprimidos revestidos, alongados, de cor branca.

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

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ **Modo de usar**

Para uso oral.

O comprimido de Cipro[®] XR deve ser ingerido inteiro, sem partir, triturar ou mastigar, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. Quando ingeridos com o estômago vazio, a substância ativa é absorvida mais rapidamente. Os comprimidos de Cipro[®] XR não devem ser administrados com produtos lácteos ou bebidas enriquecidas com sais minerais (por exemplo, leite, iogurte, suco de laranja enriquecido com cálcio) (veja o item “Interações medicamentosas”). No entanto, o cálcio contido na dieta alimentar não afeta significativamente a absorção de ciprofloxacino.



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

➤ **Posologia**

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

Cipro[®] XR 500 mg: 1 x 500 mg uma vez ao dia por 3 dias para infecção aguda não complicada do trato urinário (cistite aguda).

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

➤ **Duração do tratamento**

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

- 3 dias para Cipro[®] XR 500 mg em infecção aguda não complicada do trato urinário (cistite aguda);

- 7 a 14 dias para Cipro[®] XR 1000 mg em infecção complicada do trato urinário incluindo pielonefrite aguda não complicada.

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

➤ **Pacientes idosos**

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

➤ **Crianças e adolescentes**

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

➤ **Paciente com insuficiência renal e hepática**

- Pacientes com insuficiência renal

A) Cipro[®] XR 500 mg: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a grave (isto é, depuração de creatinina ≤ 30 mL/min/1,73 m² ou concentração de creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/100 mL), incluindo pacientes em diálise renal ou pacientes com insuficiência hepática.



B) Cipro[®] XR 1000 mg: Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL, não é necessário ajuste de dose.

Para pacientes com depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m² ou concentração de creatinina sérica ≥ 2,0 mg/100 mL a dose máxima diária deverá ser de um comprimido de Cipro[®] XR 500 mg. Não se recomenda o uso de Cipro[®] XR 1000 mg nesses pacientes.

- Pacientes com insuficiência renal em hemodiálise

Para pacientes com depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m² ou concentração de creatinina sérica ≥ 2,0 mg/100 mL a dose máxima diária deverá ser de um comprimido de Cipro[®] XR 500 mg no dia da diálise, após o procedimento. Não se recomenda o uso de Cipro[®] XR 1000 mg nesses pacientes.

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

A dose máxima diária deverá ser de um comprimido de Cipro[®] XR 500 mg.

- Pacientes com insuficiência hepática

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

- Pacientes com insuficiência renal e hepática

Para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL não necessita ajuste de dose.

Para pacientes com depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m² ou concentração de creatinina sérica ≥ 2,0 mg/100 mL a dose máxima diária deverá ser de um comprimido de Cipro[®] XR 500 mg. Não se recomenda o uso de Cipro[®] XR 1000 mg nesses pacientes.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ **Resumo do perfil de segurança**

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

➤ **Lista de reações adversas**

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

Frequências são definidas como:



muito comum ($\geq 1/10$)

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

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

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

muito rara ($< 1/10.000$).

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

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA)	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Frequência desconhecida
Infecções e infestações		Superinfecções micóticas	Colite associada a antibiótico (muito raramente com possível evolução fatal)		
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		Eosinofilia	Leucopenia, Anemia, Neutropenia, Leucocitose, Trombocitopenia, Plaquetose	Anemia hemolítica, Agranulocitose, Pancitopenia, (com risco para a vida), Depressão da medula óssea (com risco para a vida)	
Distúrbios do sistema imunológico			Reação alérgica, Edema alérgico/ angioedema	Reação anafilática, Choque anafilático (com risco para a vida), Reações similares à doença do soro	



Distúrbios do metabolismo e nutricionais		Apetite e ingestão de alimentos diminuídos	Hiperglicemia, Hipoglicemia		
Distúrbios psiquiátricos		Hiperatividade psicomotora/ agitação	Confusão e desorientação, Reação de ansiedade, Sonhos anormais, Depressão (potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo, como ideias/pensamentos suicidas e tentativa de suicídio ou suicídio), Alucinações	Reações psicóticas (potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo, como ideias/pensamentos suicidas e tentativa de suicídio ou suicídio)	
Distúrbios do sistema nervoso		Cefaleia, Tontura, Distúrbios do sono, Alterações do paladar	Parestesia e Disestesia, Hipoestesia, Tremores, Convulsões (incluindo estado epilético), Vertigem	Enxaqueca, Transtornos da coordenação, Alterações do olfato, Hiperestesia, Hipertensão intracraniana (pseudotumor cerebral)	Neuropatia periférica e polineuropatia
Distúrbios visuais			Distúrbios visuais	Distorção visual das cores	
Distúrbios da audição e labirinto			Zumbido, Perda de audição	Alteração da audição	



Distúrbios cardíacos			Taquicardia		Prolongamento do intervalo QT, Arritmia ventricular “Torsades de pointes”*
Distúrbios vasculares			Vasodilatação, Hipotensão, Síncope	Vasculite	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			Dispneia (incluindo condições asmáticas)		
Distúrbios gastrintestinais	Náusea, Diarreia	Vômito, Dores abdominais e gastrintestinais, Dispepsia, Flatulência		Pancreatite	
Distúrbios hepato biliares		Aumento das transaminases, Aumento da bilirrubina	Disfunção hepática, Icterícia, Hepatite (não infecciosa)	Necrose hepática (muito raramente progredindo para insuficiência hepática com risco para a vida)	
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos		Rash cutâneo, Prurido, Urticária	Reações de fotossensibilização, Vesículas	Petéquias, Eritema multiforme, Eritema nodoso, Síndrome de Stevens-Johnson (potencialment	Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)



				e com risco para a vida), Necrólise epidérmica tóxica (potencialment e com risco para a vida)	
Distúrbios ósseos e do tecido conectivo e musculoesquelético		Artralgia	Mialgia, Artrite, Aumento do tônus muscular e câibras	Fraqueza muscular, Tendinite Ruptura de tendão (predominante mente tendão de Aquiles), Exacerbação dos sintomas de miastenia grave	
Distúrbios renais e urinários		Disfunção renal	Insuficiência renal, Hematúria, Cristalúria, Nefrite túbulo-intersticial		
Distúrbios gerais		Dor inespecífica, Mal-estar geral, Febre	Edema, Sudorese (hiperidrose)	Alteração da marcha	
Investigações		Aumento da fosfatase alcalina no sangue	Nível anormal de protrombina, Aumento da amilase		Aumento da razão normalizada internacional (RNI) (em pacientes tratados com antagonista de vitamina K)



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

Em casos isolados, algumas reações adversas medicamentosas graves podem ser de longa duração (> 30 dias) e incapacitantes, tais como: tendinite, ruptura de tendão, distúrbios musculoesqueléticos e outras reações que afetam o sistema nervoso, incluindo distúrbios psiquiátricos e dos sentidos.

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

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

O termo MedDRA mais apropriado foi usado para descrever certas reações e seus sintomas e condições relatadas. A representação dos termos de reações adversas está baseada na versão MedDRA 14.0 (exceto para superinfecções micóticas e dor inespecífica).

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

10. SUPERDOSE

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

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



DIZERES LEGAIS

MS - 1.7056.0103

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

Fabricado por:

Bayer AG

Leverkusen - Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, nº 1.100

04779-900 - Socorro - São Paulo - SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/01/2021

VE0121-CCDS10p





Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0512569/14-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0512569/14-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	Atualização de texto de bula conforme RDC 60/12	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada nas concentrações de 500 mg e 1000 mg
26/08/2014	0706594/14-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2014	0706594/14-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2014	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada nas concentrações de 500 mg e 1000 mg
							- Advertências e Precauções	VPS	
10/06/2016	1901575/16-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2016	1901575/16-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2016	- Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada nas concentrações de 500 mg e 1000 mg
28/07/2016	2127196/16-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	2127196/16-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2017	- Resultados de Eficácia	VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada nas concentrações de 500 mg e 1000 mg



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/09/2017	1861787/17-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2017	1861787/17-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2017	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada nas concentrações de 500 mg e 1000 mg
							- Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas	VPS	
01/11/2017	2167689/17-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2017	2141108/17-5	11005 – RDC 73/2016 – NOVO – Alteração de Razão Social do Local de Fabricação do Medicamento	24/10/2017	- Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada nas concentrações de 500 mg e 1000 mg
19/12/2018	1195113/18-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	19/12/2018	1195113/18-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	19/12/2018	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada nas



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		- Advertências e Precauções	VPS	concentrações de 500 mg e 1000 mg
26/03/2019	0270845/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2019	0270845/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2019	Cumprimento da Exigência N° 0159579/19-2	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada nas concentrações de 500 mg e 1000 mg
07/11/2019	Não se aplica	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/11/2019	Não se aplica	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/11/2019	- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada nas concentrações de 500 mg e 1000 mg
							- Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas	VPS	
13/01/2021	0167611/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto	13/01/2021	0167611/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto	13/01/2021	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este	VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada nas



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		de Bula – RDC 60/12			de Bula – RDC 60/12		medicamento pode me causar?		concentrações de 500 mg e 1000 mg
							- Reações adversas	VPS	
26/02/2021	0775218/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2020	1408182/20-2	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	18/01/2021	- Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	Comprimido revestido de 500 mg
18/08/2021	3252500/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/08/2021	3252500/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/08/2021	- Quais males este medicamento pode me causar	VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada nas concentrações de 500 mg e 1000 mg