

# **CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO**

Brasterapica Pharmaceutica Ltda.

Comprimido revestido 500 mg

## **Cloridrato de Ciprofloxacino**

Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999.

### **APRESENTAÇÕES**

Cloridrato de ciprofloxacino é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos, na concentração de 500 mg, em embalagem contendo 14 comprimidos revestidos.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cloridrato de ciprofloxacino 500 mg – 1 comprimido revestido contém 582 mg de cloridrato de ciprofloxacino monoidratado, equivalentes a 500 mg de ciprofloxacino.

Excipientes: lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, etilcelulose e dióxido de titânio.

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE:**

#### **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

As indicações de cloridrato de ciprofloxacino 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 cloridrato de ciprofloxacino. A maioria dos casos de pneumonia que não necessitam de tratamento hospitalar é causada por Streptococcus pneumoniae. Nesses casos, cloridrato de ciprofloxacino não é o medicamento de primeira escolha;
- Do ouvido médio (otite média) e dos seios paranasais (sinusite), especialmente se causadas por Pseudomonas ou Staphylococcus;
- Dos olhos;
- Dos rins e/ou do trato urinário eferente;
- Dos órgãos reprodutores, inclusive inflamação dos ovários e das tubas uterinas (anexite), gonorreia e infecções da próstata (prostatite);
- Da cavidade abdominal, p. ex. do estômago e intestino (trato gastrointestinal), do trato biliar e da membrana serosa que reveste internamente as paredes do abdome (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.

Eliminação seletiva de bactérias do intestino durante tratamento com medicamentos que inibem o sistema imunológico do organismo.

Descontaminação intestinal seletiva em pacientes sob tratamento com imunossuppressores.

Cloridrato de ciprofloxacino não é eficaz contra Treponema pallidum (causador da sífilis).

#### **Crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos**

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

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

Para reduzir a incidência ou progressão da doença após inalação de bacilos de antraz (*Bacillus anthracis*).

### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

O ciprofloxacino, componente ativo de cloridrato de ciprofloxacino, pertence ao grupo das fluoroquinolonas. As fluoroquinolonas bloqueiam determinadas enzimas de bactérias que têm um papel fundamental no metabolismo e na reprodução bacteriana, matando as bactérias causadoras da doença.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Não use cloridrato de ciprofloxacino nas seguintes situações:

- Alergia (hipersensibilidade) à substância ativa ciprofloxacino, aos medicamentos contendo outro derivado quinolônico ou a qualquer componente da fórmula (veja o item “Composição”). Sinais de alergia podem incluir coceira, vermelhidão na pele, dificuldade para respirar ou inchaço das mãos, garganta, boca ou pálpebra;
- Uso concomitante de tizanidina (um relaxante muscular), porque isso pode causar efeitos adversos como queda da pressão arterial e sonolência.

**A doação de sangue é contraindicada durante o tratamento com cloridrato de ciprofloxacino e até 7 dias, após o seu término, devido ao dano que ele pode causar à pessoa que receber o sangue.**

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Advertências e Precauções**

Caso apresente qualquer uma destas condições descritas abaixo, durante o tratamento com cloridrato de ciprofloxacino, informe seu médico imediatamente. O seu médico decidirá se o tratamento com cloridrato de ciprofloxacino deverá ser interrompido.

#### **- Infecções graves e/ou infecções por bactérias anaeróbias ou Gram-positivas**

Para o tratamento de infecções graves, infecções por *Staphylococcus* e infecções por bactérias anaeróbias, o cloridrato de ciprofloxacino deve ser utilizado em associação a um antibiótico apropriado.

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

O cloridrato de ciprofloxacino não é recomendado para o tratamento de pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* devido à eficácia limitada contra este agente bacteriano.

#### **- Infecções do trato genital**

As infecções dos órgãos genitais podem ser causadas por isolados de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes à fluoroquinolonas. É muito importante obter informações locais sobre a prevalência de resistência ao ciprofloxacino e confirmar a sensibilidade por meio de exames laboratoriais.

#### **- Distúrbios cardíacos**

O cloridrato de ciprofloxacino está associado a casos de prolongamento do intervalo QT (uma alteração do eletrocardiograma). As mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolonguem o intervalo 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 cloridrato de ciprofloxacino junto com medicamentos que podem resultar em prolongamento do intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe III ou IA, antidepressivos tricíclicos, antibióticos macrolídeos, antipsicóticos) ou em pacientes com fatores de risco para prolongamento QT ou “torsades de pointes” (uma alteração específica do eletrocardiograma), por exemplo, síndrome congênita do QT longo, desequilíbrio eletrolítico (sais do organismo) não corrigido, como hipocalcemia (baixo nível de potássio no sangue) ou hipomagnesemia (baixo nível de magnésio no sangue) e doenças cardíacas como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou bradicardia (ritmo dos batimentos cardíacos muito lento).

**Este medicamento pode aumentar o risco de alteração grave nos batimentos cardíacos, que pode ser potencialmente fatal (morte súbita).**

**Não tome este medicamento se você tiver uma alteração no coração chamada síndrome congênita de prolongamento do intervalo QT (ou síndrome do QT longo), ou se você já teve algum episódio de ritmo cardíaco anormal, porque pode ser perigoso e provocar alterações do ritmo do coração, inclusive com risco de morte.**

**Avise seu médico se você tiver bradicardia (diminuição da frequência cardíaca), insuficiência cardíaca ou outras doenças do coração, ou se você souber que tem baixo nível de potássio ou de magnésio no sangue. Avise seu médico se você estiver utilizando outros medicamentos, especialmente medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT (alteração do ritmo do coração no eletrocardiograma), medicamentos para arritmia (para corrigir o ritmo do coração) ou medicamentos diuréticos (remédios para eliminar água do corpo).**

#### **- Hipersensibilidade**

Em alguns casos, pode ocorrer reação alérgica grave ou súbita (reação/choque anafilático, angioedema). Mesmo com a primeira dose, há uma pequena chance de você apresentar uma reação alérgica grave com os seguintes sintomas: aperto no peito, dor no peito, falta de ar, sensação de tontura, enjoo ou desmaio, ou sentir tontura ao levantar-se. Se isto ocorrer, o tratamento com cloridrato de ciprofloxacino deverá ser interrompido e procure orientação médica imediatamente. Em casos muito raros, pode ocorrer inchaço da face, garganta e dificuldade para respirar, podendo progredir para choque, com risco para a vida, às vezes após a primeira administração. Nesses casos, pare imediatamente o uso de cloridrato de ciprofloxacino e informe seu médico.

#### **- Sistema gastrointestinal**

Se ocorrer diarreia durante o tratamento com cloridrato de ciprofloxacino, converse com seu médico antes de tomar antidiarreicos.

#### **- Sistema hepatobiliar**

Casos de problemas no fígado (necrose hepática e insuficiência hepática) com risco para a vida têm sido relatados com cloridrato de ciprofloxacino. No caso de qualquer sinal e sintoma de doença no fígado (como anorexia (diminuição do apetite), icterícia (coloração amarelada da pele), urina escura, prurido (coceira) ou abdômen tenso) pare imediatamente o uso de cloridrato de ciprofloxacino e informe seu médico. Pode ocorrer aumento temporário das enzimas do fígado (transaminases, fosfatase alcalina) ou icterícia colestática (cor amarelada da pele decorrente de acúmulo de pigmentos biliares), especialmente em pacientes que já apresentaram alguma doença no fígado, que forem tratados com cloridrato de ciprofloxacino (veja o item “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

#### **- Miastenia grave**

Cloridrato de ciprofloxacino deve ser usado com cautela em pacientes com miastenia grave (doença muscular) porque os sintomas podem ser exacerbados.

#### **- Tendinite e ruptura de tendão**

Podem ocorrer tendinite e ruptura do tendão (predominantemente do tendão de Aquiles) com cloridrato de 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 “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). O risco de doença nos tendões pode estar aumentado em pacientes idosos, durante atividade física intensa, em pacientes tratados concomitantemente com corticosteroides, em pacientes com insuficiência renal e pacientes com transplante de órgãos sólidos.

Na suspeita de inflamação de tendão, o membro acometido deve ser colocado em repouso, qualquer exercício físico inapropriado deve ser evitado, um médico deve ser consultado e o tratamento com o antibiótico deve ser suspenso. Cloridrato de ciprofloxacino deve ser usado com cautela nos pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento fluoroquinolônico.

#### **- Convulsões**

Cloridrato de ciprofloxacino, assim como outros medicamentos da mesma classe, é conhecido por desencadear convulsões ou diminuir o limiar convulsivo. Caso sofra de epilepsia, tendência a convulsões ou tenha apresentado convulsões no passado, redução do fluxo sanguíneo cerebral, traumatismo craniano ou antecedente de derrame, cloridrato de ciprofloxacino deve ser administrado somente se os benefícios do tratamento forem superiores aos possíveis riscos. Esses

pacientes correm risco de efeitos indesejáveis no sistema nervoso central. Caso isto ocorra, interrompa o uso de cloridrato de ciprofloxacino e informe imediatamente seu médico. Casos de estados epiléticos têm sido relatados. Se ocorrerem convulsões pare imediatamente o uso de cloridrato de ciprofloxacino e informe o médico.

#### **- Reações psiquiátricas**

Podem ocorrer reações psiquiátricas já 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 “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Nesses casos pare imediatamente o uso de cloridrato de ciprofloxacino e informe o médico.

#### **- Neuropatia periférica**

Têm sido relatados casos de polineuropatia sensorial ou sensorio-motora, resultando em sensações cutâneas subjetivas, perda ou diminuição de sensibilidade, alteração na sensibilidade dos sentidos ou fraqueza em pacientes recebendo fluoroquinolonas, incluindo cloridrato de ciprofloxacino. Caso você desenvolva sintomas neurológicos, tais como dor, queimação, formigamento, dormência ou fraqueza pare imediatamente o uso de cloridrato de ciprofloxacino e informe o médico.

#### **- Pele e anexos**

O ciprofloxacino pode induzir reações de sensibilidade à luz, portanto, os pacientes devem evitar a exposição direta e excessiva ao sol ou à luz ultravioleta (UV). Se aparecerem reações cutâneas similares a queimaduras solares, pare imediatamente o uso de cloridrato de ciprofloxacino e informe o médico.

#### **- Disglicemia**

Assim como ocorre com todas as fluoroquinolonas, foram relatados distúrbios na glicemia, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia, com o uso de cloridrato de ciprofloxacino. Com cloridrato de ciprofloxacino, a disglicemia ocorreu predominantemente em pacientes idosos com diabetes que recebem tratamento concomitante com um hipoglicemiante oral (por exemplo, sulfonilureia) ou com insulina. Caso você seja

diabético, recomenda-se monitoramento cuidadoso da glicemia (veja o item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Informe que está utilizando cloridrato de ciprofloxacino, caso realize exame de sangue ou urina.

Você deve procurar um oftalmologista imediatamente em caso de alterações na visão ou algum sintoma ocular.

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma (dilatação anormal de artérias) e dissecação (lesão da parede do vaso) 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 préexistente 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 (distúrbios hereditários do tecido conjuntivo), arterite de Takayasu, arterite de células gigantes (doenças caracterizadas por inflamação das artérias), doença de Behçet (doença que pode causar inflamação das artérias e formação de aneurismas), hipertensão (pressão arterial elevada), aterosclerose conhecida (depósitos de gordura nas paredes dos vasos com formação de placas, que estreitam a luz da artéria e dificultam a passagem do sangue). Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, consulte imediatamente um médico.

## **Gravidez e lactação**

### **Gravidez**

Não é recomendado o uso de cloridrato de ciprofloxacino durante a gravidez. Estudos realizados com animais não evidenciaram malformações do feto, porém não se pode excluir que o medicamento possa causar lesões na cartilagem articular de organismos imaturos. Informe seu médico se você estiver grávida ou desejar engravidar.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Lactação**

Não é recomendado o uso de cloridrato de ciprofloxacino durante a amamentação, pois o ciprofloxacino é excretado no leite materno e pode ser prejudicial para seu bebê, devido ao risco de dano articular ao feto.

### **Crianças e adolescentes**

Como ocorre com outros antibióticos fluoroquinolônicos, o ciprofloxacino pode causar lesão nas articulações que suportam o peso em animais imaturos. Os dados de segurança em menores de 18 anos que sofriam principalmente de fibrose cística não evidenciaram lesão de articulação/cartilagem. Na faixa etária de 5 a 17 anos pode ser usado no caso específico descrito abaixo:

Dados atuais confirmam o uso de cloridrato de ciprofloxacino para o tratamento de infecção aguda na fibrose cística causada por *Pseudomonas aeruginosa* em crianças e adolescentes de 5 a 17 anos. Atualmente a experiência disponível sobre o uso em crianças e adolescentes com outras infecções e crianças com menos de 5 anos é insuficiente. Portanto, não deve ser usado para outras infecções e em menores de 5 anos.

Cloridrato de ciprofloxacino pode ser usado por idosos na menor dose possível estabelecida pelo médico.

### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas**

As substâncias do tipo fluoroquinolonas, incluindo o ciprofloxacino, podem prejudicar a habilidade do paciente para dirigir veículos e operar máquinas, devido a uma possível redução de atenção. Em caso de dúvidas, consulte seu médico. Isso ocorre principalmente com o uso em conjunto com bebidas alcoólicas.

**Você não deve dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

**É importante utilizar este medicamento durante todo o tempo prescrito pelo profissional de saúde habilitado, mesmo que os sinais e sintomas da infecção tenham desaparecido, pois isso não significa a cura. A interrupção do tratamento pode contribuir para o aparecimento de infecções mais graves.**

#### **Interações medicamentosas**

A seguir, constam alguns medicamentos cujo efeito pode ser alterado se tomados com cloridrato de ciprofloxacino ou que podem influenciar o efeito de cloridrato de ciprofloxacino. Fale com seu médico caso esteja tomando algum desses medicamentos.

#### **- Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT**

Cloridrato de ciprofloxacino, como outros medicamentos da mesma classe (fluoroquinolonas), deve ser utilizado com cautela em pacientes que estejam recebendo medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe III ou IA, antidepressivos tricíclicos, antibióticos macrolídeos, antipsicóticos).

#### **- Produtos contendo ferro, magnésio, alumínio ou cálcio**

O uso simultâneo com antiácidos, produtos contendo ferro, magnésio, alumínio ou cálcio (por exemplo, suplementos minerais) reduz a absorção de ciprofloxacino. O mesmo acontece com sucralfato (usado para tratamento de azia, indigestão ou úlcera no estômago ou intestino) ou antiácidos (usados para indigestão), didanosina (usado no tratamento da AIDS), polímeros ligantes de fosfato, por exemplo, sevelâmer e carbonato de lantânio (para diminuição dos níveis de fosfato em pacientes com problemas nos rins), soluções nutritivas. Portanto cloridrato de ciprofloxacino deve ser tomado 1 a 2 horas antes ou não menos que 4 horas depois desses produtos. Esta restrição não inclui os antiácidos bloqueadores de receptores H2 (por exemplo, cimetidina, ranitidina).

#### **- Bebidas e laticínios**

Bebidas e laticínios enriquecidos com minerais, por exemplo, leite, iogurte, suco de laranja enriquecido com cálcio, devem ser evitados, pois podem reduzir a absorção de cloridrato de ciprofloxacino. Contudo, o cálcio da dieta, proveniente da alimentação normal, não afeta significativamente a absorção.

#### **- Probenecida**

O uso simultâneo de cloridrato de ciprofloxacino e probenecida (tratamento complementar de infecções, por exemplo, gota) aumenta a concentração de ciprofloxacino no sangue.

#### **- Metoclopramida**

A metoclopramida (utilizada para náuseas e vômitos) acelera a absorção de ciprofloxacino, que atinge a concentração máxima no sangue mais rapidamente que o usual.

#### **- Omeprazol**

O uso simultâneo de cloridrato de ciprofloxacino e omeprazol (utilizado para azia, indigestão, úlceras no estômago ou intestino) pode levar a uma leve diminuição do efeito do ciprofloxacino.

#### **- Tizanidina**

Não se deve administrar cloridrato de ciprofloxacino com tizanidina (relaxante muscular), pois pode ocorrer um aumento indesejável nas concentrações de tizanidina no sangue, associado aos efeitos colaterais clinicamente importantes induzidos por esta, como queda da pressão e sonolência.

#### **- Teofilina**

A teofilina (medicamento para a asma) quando usada em conjunto com o cloridrato de ciprofloxacino, pode ter sua concentração aumentada no sangue, o que favorece um aumento da frequência dos efeitos indesejáveis induzidos pela teofilina. Em casos muito raros, esses efeitos indesejáveis podem colocar a vida em risco ou ser fatais. Se o uso de ambos for inevitável, a concentração de teofilina no sangue deve ser observada e a dose reduzida conforme a necessidade.

#### **- Outros derivados da xantina**

Foi relatado que o uso de ciprofloxacino e medicamentos contendo derivados da xantina, como por exemplo, cafeína e pentoxifilina (oxpentifilina) (para distúrbios circulatórios), elevou a concentração destas substâncias no sangue. Fale com seu médico.

#### **- Fenitoína**

Em pacientes recebendo cloridrato de ciprofloxacino e fenitoína (antiepilético) ao mesmo tempo, foi observado nível alterado (diminuído ou aumentado) de fenitoína no sangue. É recomendado o monitoramento da terapia com fenitoína, incluindo medições de concentração de fenitoína no sangue, durante e imediatamente após a administração simultânea de cloridrato de ciprofloxacino e fenitoína, para evitar a perda do controle de convulsões associadas aos níveis diminuídos de fenitoína e para evitar efeitos indesejáveis relacionados à superdose de fenitoína quando o cloridrato de ciprofloxacino é descontinuado em pacientes que estejam recebendo ambos.

#### **- Metotrexato**

O uso simultâneo com cloridrato de ciprofloxacino pode retardar a excreção do metotrexato (imunossupressor usado para o tratamento de alguns tipos de câncer, psoríase e artrite reumatoide), aumentando o nível sanguíneo deste.

#### **- Anti-inflamatórios não-esteroides**

Anti-inflamatórios não-esteroides, por exemplo, o ibuprofeno (para dor, febre ou inflamação): estudos em animais mostraram que o uso combinado de doses muito altas de fluoroquinolonas e certos anti-inflamatórios não-esteroides podem desencadear convulsões. Isto não se refere aos que contêm ácido acetilsalicílico.

#### **- Ciclosporina**

Observou-se em alguns casos aumento transitório da concentração de creatinina no sangue, que avalia a função renal, ao se administrar cloridrato de ciprofloxacino simultaneamente com ciclosporina (imunossupressor usado em doenças de pele, artrite reumatoide e transplante de órgãos). Nesses casos é necessário controlar frequentemente (duas vezes por semana) a concentração de creatinina.

#### **- Antagonistas da vitamina K**

A administração simultânea de ciprofloxacino com substâncias antagonistas da vitamina K, como por exemplo, varfarina, acenocumarol, femprocumona, fluindiona, pode aumentar os efeitos anticoagulantes destas. Fale com seu médico.

#### **- Duloxetina**

O uso simultâneo de cloridrato de ciprofloxacino e duloxetina (antidepressivo, dano ou incontinência do nervo causado pela diabetes) pode levar a um aumento da duloxetina no sangue.

#### **- Ropinirol**

No uso concomitante de cloridrato de ciprofloxacino com ropinirol (medicamento para doença de Parkinson), seu médico deverá monitorar os efeitos indesejáveis e realizar o ajuste de dose de ropinirol.

#### **- Lidocaína**



No uso de cloridrato de ciprofloxacino com lidocaína (para doenças cardíacas e anestésico local), podem ocorrer interações entre estas substâncias, acompanhadas de efeitos secundários.

**- Clozapina**

A concentração de clozapina (antipsicótico, usado na esquizofrenia) no sangue aumenta se administrada junto com cloridrato de ciprofloxacino. Seu médico deverá monitorar e ajustar a dose de clozapina apropriadamente durante e logo após a administração simultânea destas substâncias.

**- Sildenafil**

O uso simultâneo de sildenafil (por exemplo, para disfunção erétil) e ciprofloxacino mostrou aumentar a concentração de sildenafil no sangue, por isso, seu médico deverá considerar os riscos e benefícios ao recomendar o uso conjunto destas substâncias.

**- Agomelatina**

Foi demonstrado em estudos clínicos que a fluvoxamina, potente inibidor da isoenzima 1A2 do CYP450, aumentou a agomelatina (medicamento utilizado para depressão) no sangue. 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 na administração concomitante.

**- Zolpidem**

A coadministração do ciprofloxacino pode aumentar os níveis sanguíneos de zolpidem (medicamento utilizado para distúrbios do sono). O uso concomitante não é recomendado.

**Informe ao seu médico se você estiver usando ou usou recentemente qualquer outro medicamento, inclusive aqueles adquiridos sem prescrição médica.**

**- Interações com exames**

O ciprofloxacino demonstrou em testes in vitro capacidade de interferir no teste de cultura de um tipo de bactéria – Mycobacterium tuberculosis – causando resultado falso negativo em pacientes fazendo uso de ciprofloxacino. Fale com seu médico ou laboratório que você está tomando ciprofloxacino.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.**

**Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

**Atenção: Contém 86,24 mg de lactose (tipo de açúcar) / comprimido.**

**5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

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

**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:** cloridrato de ciprofloxacino 500 mg é um comprimido revestido oval, abaulado e de coloração branca a levemente amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

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

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

### DOSAGEM

A dosagem geralmente recomendada pelo médico é a seguinte:

#### Adultos

Dose diária recomendada de ciprofloxacino oral em adultos:

| Indicações                                                                                                                                     |                                          | Dose diária para adultos de ciprofloxacino (mg) via oral |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Infecções do trato respiratório (dependendo da gravidade e do microrganismo)                                                                   |                                          | 500 mg                                                   |
| Infecções do trato urinário:                                                                                                                   | Aguda, não complicada                    | 500 mg                                                   |
|                                                                                                                                                | Complicada                               | 500 mg                                                   |
| Diarreia                                                                                                                                       |                                          | 1 a 2 x 500 mg                                           |
| Outras infecções (vide indicações)                                                                                                             |                                          | 2 x 500 mg                                               |
| Infecções graves, com risco para a vida: Principalmente quando causadas por <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> ou <i>Streptococcus</i> | Pneumonia estreptocócica                 | 3 x 500 mg                                               |
|                                                                                                                                                | Infecções recorrentes em fibrose cística |                                                          |
|                                                                                                                                                | Infecções ósseas e das articulações      |                                                          |
|                                                                                                                                                | Septicemia                               |                                                          |
|                                                                                                                                                | Peritonite                               |                                                          |

#### Crianças e adolescentes

A dose oral recomendada para infecção aguda causada por *P. aeruginosa* em pacientes (idade entre 5 e 17 anos) com mucoviscidose é 20 mg de ciprofloxacino/kg de peso corpóreo 2 x por dia (máximo 1.500 mg de ciprofloxacino/dia).

#### Antraz

Adultos: 500 mg de ciprofloxacino duas vezes por dia.

Crianças: 15 mg de ciprofloxacino/kg de peso corpóreo duas vezes por dia. A dose máxima para crianças não deve exceder 500 mg (dose máxima diária: 1000 mg).

O tratamento deve começar imediatamente após a suspeita ou confirmação da inalação dos patógenos de antraz.

Se o paciente não for capaz de engolir os comprimidos, recomenda-se iniciar o tratamento com cloridrato de ciprofloxacino solução para infusão para terapia intravenosa.

### Informações adicionais para populações especiais

#### Pacientes idosos

Pacientes idosos devem receber a menor dose de acordo com a gravidade da doença e com a sua função renal.

#### Pacientes com mau funcionamento dos rins e do fígado

##### - Adultos

1. Recomendam-se as seguintes doses para a disfunção renal moderada ou grave:

Depuração de creatinina entre 30 e 60 mL/min (creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL), a dose máxima para administração oral é de 1000 mg de ciprofloxacino por dia.

Depuração de creatinina inferior a 30 mL/min (creatinina sérica igual ou superior a 2 mg/100 mL), a dose máxima para administração oral é de 500 mg de ciprofloxacino por dia.

2. Disfunção renal e sob hemodiálise é a mesma dose após cada sessão de diálise que os pacientes com disfunção renal moderada ou grave (veja item 1).
3. Disfunção renal e em diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC): administração de 500 mg de ciprofloxacino oral.
4. Não é preciso ajustar a dose em caso de mau funcionamento do fígado.
5. Em caso de mau funcionamento do fígado e dos rins, a dose deve ser a mesma usada para disfunção renal (veja item 1). Pode ser necessário monitorar a concentração de ciprofloxacino no sangue.

#### **- Crianças e adolescentes**

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

#### **COMO USAR**

Não altere a dose nem a duração do tratamento indicados por seu médico. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com líquido. Não é preciso tomar o comprimido junto com as refeições. Tomar os comprimidos com estômago vazio acelera a absorção. Cloridrato de ciprofloxacino não deve ser tomado com laticínios ou bebidas enriquecidas com minerais (por exemplo, leite, iogurte ou suco de laranja enriquecido com cálcio). No entanto, a absorção não é afetada significativamente por refeições que contenham cálcio.

Se estiver tomando também medicamentos ou suplementos contendo minerais como o cálcio, magnésio, alumínio assim como certos tipos de antiácidos usados para tratamento de indigestão, cloridrato de ciprofloxacino deverá ser tomado 1 a 2 horas antes ou pelo menos 4 horas depois desses produtos.

Se o paciente não for capaz de engolir os comprimidos, recomenda-se iniciar o tratamento com ciprofloxacino injetável para terapia intravenosa.

#### **Duração do tratamento**

A duração do tratamento depende da gravidade da doença e do curso clínico e bacteriológico. Em geral, o tratamento deve sempre prosseguir por pelo menos 3 dias após a febre e os sinais clínicos terem desaparecido.

Em geral, a duração média do tratamento é:

#### **- Adultos:**

- Até 7 dias para infecções dos rins, trato urinário e cavidade abdominal;
- Em pacientes com baixa resistência (sistema imunológico comprometido), o tratamento deve prosseguir enquanto a contagem total de glóbulos brancos estiver reduzida (fase neutropênica);
- No máximo 2 meses para osteomielite (infecção óssea);
- 7-14 dias para todas as outras infecções.

Em infecções estreptocócicas, o tratamento deve continuar por pelo menos 10 dias, por risco de complicações tardias.

Igualmente, as infecções por *Chlamydia* spp. devem ser tratadas durante pelo menos 10 dias.

#### **- Crianças e adolescentes com idade entre 5 e 17 anos:**

10 - 14 dias para episódios de infecção aguda de fibrose cística causada por *Pseudomonas aeruginosa*.

#### **- Antraz:**

60 dias de tratamento para terapia imediata e para tratamento de infecções após a inalação de patógenos de antraz.

#### **Efeitos da descontinuação do tratamento com cloridrato de ciprofloxacino**

Se você quiser interromper o tratamento com cloridrato de ciprofloxacino ou parar de tomá-lo antes do previsto por se sentir melhor ou porque está sofrendo efeitos colaterais, fale antes com seu médico.

Se você parar de tomar cloridrato de ciprofloxacino sem antes falar com seu médico, as bactérias que causaram a infecção poderão recomear a se reproduzir e sua condição poderá piorar bastante, além das bactérias poderem se tornar resistentes ao medicamento.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você esquecer de tomar cloridrato de ciprofloxacino e: - Faltarem 6 horas ou mais até a próxima dose programada, tome a dose esquecida imediatamente. Depois, tome a próxima dose no horário habitual. - Faltarem menos de 6 horas até a próxima dose programada, não tome a dose esquecida. Tome a próxima dose no horário habitual. Não tome duas doses para compensar a dose esquecida. Se você não tem certeza sobre o que fazer, converse com seu médico.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Como todo medicamento, cloridrato de ciprofloxacino pode ocasionar reações adversas, embora nem todas as pessoas as apresentem. Se você apresentar sintomas de hipersensibilidade (grave, reação alérgica súbita) como coceira, erupção na pele, dificuldade em respirar ou inchaço nas mãos, garganta, boca ou pálpebras, interrompa o tratamento com cloridrato de ciprofloxacino e procure imediatamente seu médico ou o hospital mais próximo.

A frequência é indicada da seguinte forma: muito comum (pode afetar mais de 10 pessoas), comum (pode afetar até 1 em 10 pessoas), incomum (pode afetar até 1 em 100 pessoas), rara (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas), muito rara (pode afetar até 1 em 10.000 pessoas) e desconhecida (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Se qualquer uma dessas reações se tornar grave ou se você notar qualquer reação adversa não mencionada nesta bula, informe seu médico ou farmacêutico.

##### **- Infecções e infestações**

Reações incomuns: superinfecções micóticas (infecção por fungos, junto com infecção bacteriana ou após esta).

Reações raras: colite (inflamação do intestino grosso) associada ao uso de antibiótico (muito raramente, com possível evolução fatal).

##### **- Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo**

Reações incomuns: aumento de um tipo de glóbulos brancos do sangue, os eosinófilos (eosinofilia).

Reações raras: redução dos glóbulos brancos (leucopenia) ou apenas dos glóbulos brancos chamados neutrófilos (neutropenia), redução de glóbulos vermelhos (anemia) ou de plaquetas (trombocitopenia), aumento de glóbulos brancos do sangue (leucocitose) e aumento persistente das plaquetas no sangue (plaquetose).

Reações muito raras: aumento da destruição dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica), redução de todas as células sanguíneas (pancitopenia com possível risco para a vida), ausência dos glóbulos brancos chamados neutrófilos, com possíveis sintomas de calafrios, febre (agranulocitose), função da medula óssea reduzida (com possível risco para a vida).

##### **- Distúrbios imunológicos**

Reações raras: reação alérgica e inchaço alérgico/angioedema.

Reações muito raras: reação alérgica intensa e choque alérgico (por exemplo, inchaço do rosto, da laringe; dificuldade de respirar que pode levar a choque, queda brusca da pressão arterial, com risco para a vida) e reações similares àquelas associadas com doença do soro (por exemplo, febre, alergia, inchaço dos gânglios linfáticos, vermelhidão da pele, inchaço).

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

Reações incomuns: diminuição do apetite e da ingestão de alimentos.

Reações raras: aumento da concentração de açúcar no sangue (hiperglicemia), diminuição da concentração de açúcar no sangue (hipoglicemia).

#### **- Distúrbios psiquiátricos**

Reações incomuns: hiperatividade psicomotora/agitação.

Reações raras: confusão mental, desorientação, ansiedade, sonhos anormais, depressão\* e alucinações.

Reações muito raras: reações psicóticas\*.

\* potencialmente culminando em comportamentos autodestrutivos, como ideias/pensamentos suicidas e tentativa de suicídio ou suicídio.

#### **- Distúrbios do sistema nervoso**

Reações incomuns: dor de cabeça, tontura, distúrbios do sono, alteração do paladar.

Reações raras: sensações anormais, como por exemplo, de formigamento, dormência (parestesia, disestesia), tremores, convulsões (incluindo estado epilético), diminuição da sensibilidade geral (hipoestesia), tonturas giratórias (vertigem).

Reações muito raras: enxaqueca, distúrbios da coordenação, alteração do olfato, aumento da sensibilidade geral ou específica (hiperestesia), aumento da pressão intracraniana (pseudotumor cerebral).

Reações de frequência desconhecida: neuropatia periférica e polineuropatia (doenças que afetam um ou vários nervos).

#### **- Distúrbios da visão**

Reações raras: alterações da visão.

Reações muito raras: distorção visual das cores.

#### **- Distúrbios da audição e do labirinto**

Reações raras: zumbido e perda da audição.

Reações muito raras: alterações da audição.

#### **- Distúrbios cardíacos**

Reações raras: taquicardia (aumento da frequência cardíaca).

Reações de frequência desconhecida: alteração no eletrocardiograma chamada prolongamento do intervalo QT, alteração no ritmo do coração (arritmia ventricular), “torsades de pointes” \* (uma alteração específica do eletrocardiograma).

\*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 que devo saber antes de usar este medicamento?”).

- Desconhecida: Isquemia miocárdica aguda (que é uma condição cardíaca dolorosa causada pela falta de fluxo sanguíneo para o coração). Isso pode acontecer com ou sem infarto do miocárdio (ataque cardíaco), ocorrendo como parte de uma reação alérgica (conhecida como síndrome de Kounis).

#### **- Distúrbios vasculares**

Reações raras: dilatação dos vasos sanguíneos, pressão arterial baixa e desmaio (síncope).

Reações muito raras: inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite).

**- Distúrbios respiratórios**

Reações raras: falta de ar (dispneia), incluindo condição asmática.

**- Distúrbios gastrintestinais**

Reações comuns: enjoo e diarreia.

Reações incomuns: vômitos, dores gastrintestinais e abdominais, dispepsia (má digestão) e gases.

Reações muito raras: pancreatite (inflamação do pâncreas).

**- Distúrbios hepatobiliares**

Reações incomuns: aumento das transaminases (enzimas do fígado) e aumento da bilirrubina.

Reações raras: comprometimento do funcionamento do fígado, icterícia (coloração amarelada da pele) e hepatite (inflamação do fígado) não infecciosa.

Reações muito raras: morte das células do fígado que muito raramente evolui para insuficiência hepática com risco para a vida.

**- Lesões da pele e do tecido subcutâneo**

Reações incomuns: vermelhidão da pele (rash cutâneo), coceira e urticária (reação alérgica de pele).

Reações raras: sensibilidade à luz e formação de bolhas.

Reações muito raras: hemorragias pontilhadas da pele (petéquias), eritema nodoso e eritema multiforme (lesões de pele), síndrome de Stevens-Johnson (reação grave de pele caracterizada por bolhas), com potencial risco para a vida, e necrólise epidérmica tóxica (reações graves de pele, com potencial risco para a vida).

Reações de frequência desconhecida: pustulose exantemática generalizada aguda (reação cutânea grave).

**- Distúrbios ósseos, do tecido conjuntivo e musculoesqueléticos**

Reações incomuns: dor nas articulações.

Reações raras: dor muscular, inflamação nas articulações (artrite), aumento do tônus muscular e câibras.

Reações muito raras: fraqueza muscular, inflamação dos tendões (tendinite), rupturas de tendões (predominantemente do tendão de Aquiles) e piora dos sintomas da miastenia grave (doença muscular grave).

**- Distúrbios renais e urinários**

Reações incomuns: alteração do funcionamento dos rins.

Reações raras: inflamação dos rins (nefrite túbulo-intersticial), insuficiência renal (alteração da função dos rins), presença de sangue e de cristais na urina.

**- Distúrbios gerais**

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

Reações raras: inchaço, transpiração excessiva.

Reações muito raras: alterações do modo de andar.

**- Investigações**

Reações incomuns: aumento da enzima hepática fosfatase alcalina no sangue.

Reações raras: alteração no exame de coagulação (nível anormal de protrombina) e aumento da amilase (enzima que avalia a função do pâncreas).

Reações de frequência desconhecida: aumento da razão normalizada internacional (RNI) que avalia a coagulação sanguínea (em pacientes tratados com antagonistas de vitamina K).

Em situações isoladas, 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 (pode afetar até 1 em 10 pessoas)**

Vômito, aumento transitório das transaminases (enzimas do fígado), vermelhidão da pele (erupção na pele).

**Incomum (pode afetar até 1 em 100 pessoas)**

Trombocitopenia (redução das plaquetas, células responsáveis pela coagulação), plaquetose (aumento persistente das plaquetas no sangue), confusão mental e desorientação, alucinações, sensações anormais, como por exemplo, de formigamento, dormência (parestesia, disestesia), convulsões (ataques prolongados, repetidos ou contínuos), vertigem, alterações da visão, perda de audição, aumento da frequência cardíaca, vasodilatação (dilatação dos vasos sanguíneos), hipotensão (diminuição da pressão arterial), alteração hepática (do fígado), icterícia (coloração amarelada da pele), insuficiência renal (mau funcionamento dos rins), edema (inchaço).

**Rara (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

Pancitopenia (perigosa queda no número de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas, com possível risco para a vida), função da medula óssea reduzida, choque anafilático (reação alérgica grave, com possível risco para a vida), reações psicóticas (distúrbios mentais, potencialmente levando a comportamentos autodestrutivos, como ideias/pensamentos suicidas e tentativa de suicídio ou suicídio, ou alucinações), enxaqueca, distúrbios do olfato, audição alterada, vasculite (inflamação da parede dos vasos), pancreatite (inflamação do pâncreas), necrose hepática (morte de células do fígado, que muito raramente evolui para insuficiência hepática com risco para a vida), petéquias (hemorragias pontilhadas da pele), ruptura de tendão (predominantemente do tendão de Aquiles - o tendão grande que fica na parte de trás do tornozelo).

**- Crianças**

A incidência de artropatia (inflamação das articulações), mencionada acima, refere-se a dados coletados em estudos com adultos. Em crianças, artropatia é relatada frequentemente (veja o item 4. “O que eu devo saber antes de usar este medicamento?”).

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através de seu serviço de atendimento.**

**9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Há relatos de alguns casos de toxicidade renal reversível após superdose aguda. Nesses casos, a função renal deve ser monitorada pelo médico. Os pacientes devem ser mantidos bem hidratados. A administração de produtos que contêm magnésio ou cálcio neutraliza o ácido do estômago e reduz a absorção de ciprofloxacino. Caso você ingira uma quantidade do medicamento maior do que a prescrita, consulte seu médico imediatamente, pois este medicamento pode causar dano renal.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.**

**Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

Registro 1.0038.0094

Responsável Técnico: Dr.<sup>a</sup> Juliana Dalla Pria

CRF - SP n.º 22.725

Produzido por: **Brasterapica Pharmaceutica Ltda**

Rua Olegário Cunha Lobo, 25 - Atibaia/SP

Registrado por: **Brasterapica Pharmaceutica Ltda**

Rua Professora Gina Lima Silvestre, 84 - Atibaia/SP

CNPJ 46.179.008/0001-68

Indústria Brasileira

**SAC 08000-177887**

**sac@braste.com.br**

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA**

**Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional da saúde.**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/01/2026.**





| Nº expediente | Assunto                                                                                                 | Data do expediente | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                               | Versões | Apresentações relacionadas  |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------|
| -             | 10452 - GENÉRICO -<br>Notificação de Alteração de<br>Texto de Bula – publicação no<br>Bulário RDC 60/12 | -                  | -                 | 3. Quando não devo usar este<br>medicamento?<br><br>4. O que devo saber antes de<br>usar este medicamento?<br><br>7. O que eu devo fazer quando<br>me esquecer de usar este<br>medicamento? | VP      | Comprimido revestido 500 mg |
|               |                                                                                                         |                    |                   | 4. Contraindicações<br><br>5. Advertências e precauções                                                                                                                                     | VPS     |                             |
| 1338340/25-5  | 10452 - GENÉRICO -<br>Notificação de Alteração de<br>Texto de Bula – publicação no<br>Bulário RDC 60/12 | 08/10/2025         | 08/10/2025        | Dizeres Legais                                                                                                                                                                              | VP/VPS  | Comprimido revestido 500 mg |
| 0064771/23-7  | 10452 - GENÉRICO -<br>Notificação de Alteração de<br>Texto de Bula – publicação<br>no Bulário RDC 60/12 | 20/01/2023         | 20/01/2023        | Dizeres Legais                                                                                                                                                                              | VP/VPS  | Comprimido revestido 500 mg |
| 0414220/21-9  | 1418-Genérico -<br>Notificação de alteração de<br>texto de bula                                         | 01/02/2021         | 01/02/2021        | Reações Adversas<br>Dizeres Legais                                                                                                                                                          | VP/VPS  | Comprimido revestido 500 mg |
| 2066778/19-7  | 1418-Genérico -<br>Notificação de alteração de<br>texto de bula                                         | 28/08/2019         | 28/08/2019        | Advertências e precauções<br>Interações Medicamentosas<br>Reações adversas                                                                                                                  | VPS     | Comprimido revestido 500 mg |

|              |                                                                                                 |            |            |                                                                                                                                                                                                                |    |                             |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------|
| 2218081/16-8 | 10459 - GENÉRICO -<br>Inclusão Inicial de Texto de<br>Bula – publicação no<br>Bulário RDC 60/12 | 25/08/2016 | 25/08/2016 | O que devo saber antes de usar<br>este medicamento?<br>Quais os males que este<br>medicamento pode me causar?<br>O que fazer se alguém usar uma<br>quantidade maior do que a<br>indicada deste<br>medicamento? | VP | Comprimido revestido 500 mg |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------|