

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ciproxina 500 mg comprimidos revestidos por película

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de ciprofloxacina (na forma de cloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

Comprimido oblongo, esbranquiçado a ligeiramente amarelado, com marcação “CIP ranhura 500” numa face e “BAYER” na outra face.

Os comprimidos podem ser divididos em doses iguais.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Os comprimidos revestidos por película de Ciproxina 500 mg estão indicados para o tratamento das seguintes infeções (ver secções 4.4 e 5.1). Deve ser dada especial atenção à informação disponível sobre a resistência à ciprofloxacina antes de iniciar a terapêutica.

Devem ser consideradas as normas de orientação oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

#### Adultos

- Infeções das vias respiratórias inferiores causadas por bactérias Gram-negativo
  - exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crónica. Na exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crónica, a ciprofloxacina deve ser utilizada apenas quando se considera inadequado utilizar outros agentes antibacterianos habitualmente recomendados para o tratamento destas infeções.
  - infeções bronco-pulmonares na fibrose quística ou na bronquectasia
  - pneumonia
- Otite média purulenta crónica
- Exacerbação aguda de sinusite crónica especialmente se for causada por bactérias Gram-negativo
- Infeções do trato urinário
  - Cistite aguda não complicada. Na cistite aguda não complicada, a ciprofloxacina deve ser utilizada apenas quando for considerado inadequado utilizar outros agentes antibacterianos habitualmente recomendados para o tratamento destas infeções.

- Pielonefrite aguda
- Infecções complicadas do trato urinário
- prostatite bacteriana
- Infecções do trato genital
  - uretrite gonocócica e cervicite causadas por *Neisseria gonorrhoeae* sensível
  - epididimorquite, incluindo situações causadas por *Neisseria gonorrhoeae* sensível
  - doença inflamatória pélvica, incluindo situações causadas por *Neisseria gonorrhoeae* sensível
- Infecções do trato gastrointestinal (p.e. diarreia do viajante)
- Infecções intra-abdominais
- Infecções cutâneas e dos tecidos moles causadas por bactérias Gram-negativo
- Otite externa maligna
- Infecções ósseas e articulares
- Profilaxia de infecções invasivas por *Neisseria meningitidis*
- Antraz por inalação (profilaxia pós-exposição e tratamento curativo)

A ciprofloxacina pode ser utilizada no tratamento de doentes neutropénicos com febre que se suspeita ser causada por uma infeção bacteriana.

#### Crianças e adolescentes

- Infecções bronco-pulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* em doentes com fibrose quística
- Infecções complicadas do trato urinário e pielonefrite aguda
- Antraz por inalação (profilaxia pós-exposição e tratamento curativo)

A ciprofloxacina também pode ser utilizada no tratamento de infeções graves em crianças e adolescentes, quando tal se considerar necessário.

O tratamento deve ser iniciado apenas por médicos com experiência no tratamento de fibrose quística e/ou infeções graves em crianças e adolescentes (ver secções 4.4 e 5.1).

## **4.2 Posologia e modo de administração**

### Posologia

A posologia é determinada pela indicação, pela gravidade e local da infeção, pela sensibilidade à ciprofloxacina do(s) organismo(s) causador(es), pela função renal do doente e, em crianças e adolescentes, pelo peso corporal.

A duração do tratamento depende da gravidade da doença e da evolução clínica e bacteriológica.

O tratamento de infeções causadas por determinadas bactérias (p.e. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou *Staphylococci*) pode requerer doses mais elevadas de ciprofloxacina e a administração concomitante com outros agentes antibacterianos adequados.

O tratamento de algumas infeções (p.e. doença inflamatória pélvica, infeções intra-abdominais, infeções em doentes neutropénicos e infeções ósseas e articulares) pode requerer a administração concomitante com outros agentes antibacterianos adequados, dependendo dos agentes patogénicos envolvidos.

### Adultos

Indicações		Dose diária em mg	Duração total do tratamento (incluindo potencial tratamento inicial parentérico com ciprofloxacina)
Infeções das vias respiratórias inferiores		500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	7 a 14 dias
Infeções das vias respiratórias superiores	Exacerbação aguda de sinusite crónica	500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	7 a 14 dias
	Otite média purulenta crónica	500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	7 a 14 dias
	Otite externa maligna	750 mg duas vezes ao dia	28 dias até 3 meses
Infeções do trato urinário (ver secção 4.4)	Cistite aguda não complicada	250 mg duas vezes ao dia até 500 mg duas vezes ao dia	3 dias
		Em mulheres em pré-menopausa pode ser usada uma dose única de 500 mg	
	Cistite complicada, Pielonefrite aguda	500 mg duas vezes ao dia	7 dias
	Pielonefrite complicada	500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	Pelo menos 10 dias, podendo ser continuado para além de 21 dias em algumas circunstâncias específicas (tais como abscessos)
	Prostatite bacteriana	500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	2 a 4 semanas (aguda) até 4 a 6 semanas (crónica)
Infeções do trato genital	Uretrite gonocócica e cervicite devido a suscetibilidade à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg como uma dose única	1 dia (dose única)
	Epididimorquite e doenças inflamatórias pélvicas incluindo casos devido a suscetibilidade à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	Pelo menos 14 dias
Infeções do trato gastrointestinal e infeções intra-abdomin	Diarreia causada por agentes patogénicos bacterianos incluindo <i>Shigella</i>	500 mg duas vezes ao dia	1 dia

Indicações		Dose diária em mg	Duração total do tratamento (incluindo potencial tratamento inicial parentérico com ciprofloxacina)
ais	spp. que não <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1 e tratamento empírico da diarreia do viajante grave		
	Diarreia causada por <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	500 mg duas vezes ao dia	5 dias
	Diarreia causada por <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg duas vezes ao dia	3 dias
	Febre tifoide	500 mg duas vezes ao dia	7 dias
	Infeções intra-abdominais causadas por bactérias Gram-negativo	500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	5 a 14 dias
Infeções cutâneas e dos tecidos moles causadas por bactérias Gram-negativo		500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	7 a 14 dias
Infeções ósseas e articulares		500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	Máx. de 3 meses
Doentes neutropénicos com febre que se suspeita ser causada por uma infeção bacteriana. A ciprofloxacina deve ser administrada concomitantemente com outros agente(s) antibacteriano(s) adequado(s) de acordo com as normas de orientação oficiais.		500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	A terapêutica deve ser mantida durante todo o período de neutropenia
Profilaxia de infeções invasivas causadas por <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg como uma dose única	1 dia (dose única)
Profilaxia e tratamento curativo de antraz pós-exposição por inalação para pessoas aptas a receber o tratamento por via oral quando clinicamente apropriado. A administração do fármaco deve ser iniciada tão cedo quanto possível após a suspeita ou confirmação da exposição.		500 mg duas vezes ao dia	60 dias desde a confirmação da exposição ao <i>Bacillus anthracis</i>

### População pediátrica

<b>Indicações</b>	<b>Dose diária em mg</b>	<b>Duração total do tratamento (incluindo potencial tratamento inicial parentérico com ciprofloxacina)</b>
Fibrose quística	20 mg/Kg peso corporal duas vezes ao dia com um máximo de 750 mg por dose.	10 a 14 dias
Infeções complicadas do trato urinário e pielonefrite aguda	10 mg/Kg peso corporal duas vezes ao dia até 20 mg/Kg peso corporal duas vezes ao dia com um máximo de 750 mg por dose.	10 a 21 dias
Profilaxia e tratamento curativo de antraz pós-exposição por inalação para pessoas aptas a receber o tratamento por via oral quando clinicamente apropriado. A administração do fármaco deve ser iniciada tão cedo quanto possível após suspeita ou confirmação de exposição.	10 mg/Kg peso corporal duas vezes ao dia até 15 mg/Kg peso corporal duas vezes ao dia com um máximo de 500 mg por dose.	60 dias desde a confirmação da exposição ao <i>Bacillus anthracis</i>
Outras infeções graves	20 mg/Kg peso corporal duas vezes ao dia com um máximo de 750 mg por dose.	De acordo com o tipo de infeção

### Doentes idosos

Os doentes idosos devem receber uma dose selecionada de acordo com a gravidade da infeção e com a taxa de depuração da creatinina do doente.

### Doentes com compromisso renal e hepático

Doses iniciais e de manutenção recomendadas para doentes com função renal insuficiente:

<b>Taxa de Depuração da Creatinina [ml/min/1,73m<sup>2</sup>]</b>	<b>Creatinina Sérica [µmol/l]</b>	<b>Dose Oral [mg]</b>
> 60	< 124	Ver Posologia habitual
30-60	124 a 168	250-500 mg a cada 12 h
< 30	> 169	250-500 mg a cada 24 h
Doentes em hemodiálise	> 169	250-500 mg a cada 24 h (após diálise)
Doentes em diálise peritoneal	> 169	250-500 mg a cada 24 h

Em doentes com função hepática alterada não é necessário ajuste posológico.

A posologia em crianças com função renal e/ou hepática insuficiente não foi estudada.

#### Modo de administração

Os comprimidos devem ser engolidos sem mastigar e com líquido. Podem ser tomados independentemente da hora das refeições. Se forem tomados com o estômago vazio, a substância ativa é absorvida mais rapidamente. Os comprimidos de ciprofloxacina podem ser tomados durante refeições que contenham produtos lácteos ou bebidas suplementadas com minerais. No entanto, os comprimidos de ciprofloxacina não devem ser tomados concomitantemente com produtos lácteos (por.ex. leite, iogurte) ou com bebidas suplementadas com minerais (por.ex. sumo de laranja suplementado com cálcio) quando estes produtos ou bebidas são tomados isoladamente entre refeições. Consequentemente, os comprimidos de Ciprofloxacina devem ser administrados 1-2 horas antes ou pelo menos 4 horas após os produtos lácteos ou bebidas suplementadas com minerais quando são tomados isoladamente entre refeições, tal como recomendado para medicamentos que contêm cálcio (ver secção 4.5, parágrafo Alimentos e Produtos Lácteos).

Em casos graves ou se o doente não puder tomar comprimidos (p.e. doentes a receber nutrição entérica), recomenda-se iniciar a terapêutica com ciprofloxacina por via intravenosa até ser possível mudar para administração oral.

Os comprimidos de ciprofloxacina não devem ser esmagados e, portanto, não são adequados para o tratamento de doentes adultos e pediátricos que não podem engolir comprimidos. Nesses doentes pode ser utilizada outra formulação (suspensão oral).

Se se esquecer de uma dose, esta deve ser tomada em qualquer momento mas não mais tarde do que 6 horas antes da próxima dose programada. Se faltarem menos de 6 horas antes da dose seguinte, a dose em falta não deve ser tomada e o tratamento deve ser continuado de acordo com o indicado com a dose programada seguinte. As doses duplas não devem ser tomadas para compensar uma dose esquecida.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa, a outras quinolonas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Administração concomitante de ciprofloxacina e tizanidina (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A utilização de ciprofloxacina deve ser evitada em doentes que tenham tido reações adversas graves no passado quando utilizaram produtos contendo quinolonas ou fluoroquinolonas (ver secção 4.8). O tratamento destes doentes com ciprofloxacina só deve ser iniciado na ausência de opções de tratamento alternativas e após cuidadosa avaliação benefício-risco (ver também secção 4.3).

#### Infeções graves e infeções mistas com agentes patogénicos Gram-positivos e anaeróbios

A ciprofloxacina em monoterapia não é adequada para o tratamento de infeções graves e infeções que possam ser causadas por agentes patogénicos Gram-positivos ou anaeróbios. Nessas infeções, a ciprofloxacina tem de ser administrada concomitantemente com outros agentes antibacterianos apropriados.

#### Infeções estreptocócicas (incluindo *Streptococcus pneumoniae*)

Não se recomenda a ciprofloxacina para o tratamento de infeções estreptocócicas devido a eficácia inadequada.

### Infeções do trato genital

A uretrite gonocócica, cervicite, epididimorquite e a doença inflamatória pélvica podem ser causadas por estirpes de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes às fluoroquinolonas.

Consequentemente, a ciprofloxacina deve ser administrada no tratamento da uretrite gonocócica ou cervicite apenas se for possível excluir a resistência da *Neisseria gonorrhoeae* à ciprofloxacina.

No tratamento da epididimorquite e da doença inflamatória pélvica, a utilização de ciprofloxacina como terapêutica empírica apenas deve ser considerada em associação com outro agente antibacteriano adequado (p.e. cefalosporina), a menos que seja possível excluir a resistência da *Neisseria gonorrhoeae* à ciprofloxacina. Se não ocorrer melhoria clínica após 3 dias de tratamento, a terapêutica deve ser reconsiderada.

### Infeções do trato urinário

A resistência da *Escherichia coli* – agente patogénico mais vulgarmente envolvido em infeções do trato urinário – às fluoroquinolonas varia ao longo da União Europeia. Aconselha-se os prescritores a terem em consideração a prevalência local da resistência da *Escherichia coli* às fluoroquinolonas.

É espectável que uma dose única de ciprofloxacina, que pode ser usada na cistite não complicada em mulheres na pré-menopausa, esteja associada a uma eficácia menor do que o tratamento de longa duração. Tal também deve ser considerado no que respeita ao nível crescente de resistência da *Escherichia coli* às quinolonas.

### Infeções intra-abdominais

Há dados limitados sobre a eficácia de ciprofloxacina no tratamento de infeções intra-abdominais pós-cirúrgicas.

### *Diarreia do viajante*

A escolha de ciprofloxacina deve ter em consideração a informação sobre a resistência à ciprofloxacina em agentes patogénicos relevantes nos países visitados.

### Infeções ósseas e articulares

A ciprofloxacina deve ser usada em associação com outros agentes antimicrobianos, dependendo dos resultados da documentação microbiológica.

### Antraz por inalação

A utilização no Homem é baseada nos dados de sensibilidade *in vitro* e nos dados experimentais em animais, conjuntamente com dados limitados em humanos. Os médicos assistentes devem seguir os documentos consensuais nacionais e/ou internacionais, referentes ao tratamento do antraz.

### População pediátrica

A utilização de ciprofloxacina em crianças e adolescentes deve seguir as normas de orientação oficiais. O tratamento com ciprofloxacina apenas deve ser iniciado por médicos com experiência no tratamento de fibrose quística e/ou infeções graves em crianças e adolescentes.

Foi demonstrado que a ciprofloxacina provoca artropatia nas articulações de suporte de peso em animais imaturos. Dados de segurança de um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, sobre o uso de ciprofloxacina em crianças (ciprofloxacina: n=335; idade média = 6,3 anos; comparadores: n=349, idade média = 6,2 anos; intervalo de idades = 1 a 17 anos) revelou, no Dia +42, uma incidência de artropatia suspeita de estar relacionada com o fármaco (diferenciada a partir de sinais e sintomas clínicos relacionados com as articulações) de 7,2% e 4,6%. A incidência de artropatia relacionada com o fármaco após 1 ano de acompanhamento foi de 9,0% e 5,7%, respetivamente. O aumento, ao longo do tempo, de casos de artropatia suspeita de estar relacionada com o fármaco não foi estatisticamente significativo entre

os grupos. O tratamento deve ser iniciado somente após uma criteriosa avaliação benefício/risco, devido a possíveis efeitos adversos associados às articulações e/ou tecidos adjacentes.

#### *Infeções bronco-pulmonares na fibrose quística*

Os ensaios clínicos incluíram crianças e adolescentes entre os 5 e os 17 anos. A experiência no tratamento de crianças entre 1 e 5 anos de idade é mais limitada.

#### *Infeções complicadas do trato urinário e pielonefrite*

Deve ser considerado o tratamento de infecções do trato urinário com ciprofloxacina quando outros tratamentos não podem ser utilizados, devendo ser fundamentado em resultados da documentação microbiológica.

Os ensaios clínicos incluíram crianças e adolescentes entre os 1 e os 17 anos.

#### *Outras infecções graves específicas*

Em outras infecções graves, de acordo com as normas de orientação oficiais, ou após cuidadosa avaliação do benefício/risco quando outros tratamentos não podem ser utilizados, ou após falha da terapêutica convencional e suporte de documentação microbiológica pode-se justificar a utilização de ciprofloxacina. A utilização de ciprofloxacina para outras infecções graves específicas que não as supramencionadas não foi avaliada em ensaios clínicos e a experiência clínica é limitada. Consequentemente, aconselha-se precaução no tratamento de doentes com estas infecções.

#### Hipersensibilidade

Podem ocorrer reações alérgicas ou de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e reações anafilatóides, após uma dose única (ver secção 4.8) e com potencial risco de vida. Se tais reações ocorrerem, a ciprofloxacina deve ser interrompida e é requerido tratamento médico adequado.

#### Reações adversas graves, de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis

Casos muito raros de reações adversas graves de longa duração (durante meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis que afectam diferentes sistemas corporais, por vezes múltiplos, (musculosquelético, nervoso, psiquiátrico e os sentidos) foram notificados em doentes tratados com quinolonas e fluoroquinolonas independentemente da idade e de fatores de risco preexistentes. A ciprofloxacina deve ser descontinuada imediatamente aos primeiros sinais ou sintomas de qualquer reação adversa grave e os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico para aconselhamento.

#### Tendinite e rutura do tendão

A ciprofloxacina não deve, de uma forma geral, ser utilizada em doentes com antecedentes de doença/alteração dos tendões relacionada com o tratamento com quinolonas. Ainda assim, em circunstâncias muito raras, após documentação microbiológica do organismo causador e avaliação da relação risco/benefício, a ciprofloxacina pode ser prescrita a estes doentes para o tratamento de determinadas infecções graves, particularmente no caso de falha da terapêutica padrão ou resistência bacteriana, quando os dados microbiológicos possam justificar a utilização de ciprofloxacina. Tendinite e rutura dos tendões (especialmente mas não limitadas ao tendão de Aquiles), por vezes bilateral, podem ocorrer até 48 horas após o início do tratamento com quinolonas e fluoroquinolonas e têm sido notificadas até vários meses após a interrupção do tratamento (ver secção 4.8). O risco de tendinite e rutura do tendão é maior em doentes idosos, doentes com insuficiência renal, em doentes com transplantes de órgãos sólidos ou em doentes com terapêutica concomitante com corticosteroides. Portanto, o uso concomitante de corticosteróides deve ser evitado. Aos primeiros sinais de tendinite (p.e. edema doloroso, inflamação), o tratamento com ciprofloxacina deve ser interrompido e deve ser considerado um tratamento alternativo. O(s) membro(s) afetado(s) deve(m) ser adequadamente tratado(s) (ex.: imobilização). Corticosteróides não devem ser usados se houver sinais de tendinopatia.



### Doentes com miastenia gravis

A ciprofloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes com miastenia gravis, uma vez que os sintomas podem ser exacerbados (ver secção 4.8).

### Aneurisma e dissecação da aorta e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca

Estudos epidemiológicos têm evidenciado um aumento do risco de aneurisma aórtico e dissecação aórtica, particularmente nos doentes idosos, e de regurgitação da válvula mitral e aórtica após a administração de fluoroquinolonas. Foram notificados casos de aneurisma e dissecação da aorta, por vezes complicados por rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (ver secção 4.8).

Por conseguinte, as fluoroquinolonas apenas devem ser utilizadas após uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco e após serem equacionadas outras opções terapêuticas em doentes com antecedentes familiares de aneurisma ou doença congénita das válvulas cardíacas, em doentes com um aneurisma aórtico e/ou dissecação aórtica pré-existentes ou doença das válvulas cardíacas, ou em doentes com a presença de outros fatores de risco ou patologias que possam constituir fatores de predisposição

- para ambos aneurisma aórtico e dissecação aórtica regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (p. ex., doenças do tecido conjuntivo, tais como Síndrome de Marfan ou síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, doença de Behçet, hipertensão, artrite reumatoide ou adicionalmente
- para aneurisma e dissecação da aorta (por ex., vasculopatias, tais como arterite de Takayasu ou arterite de células gigantes, ou aterosclerose conhecida, ou síndrome de Sjögren) ou adicionalmente
- para regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (por ex., endocardite infecciosa).

O risco de aneurisma e dissecação da aorta, e a sua rutura, pode também estar aumentado em doentes tratados concomitantemente com corticosteroides sistémicos.

No caso de dor súbita no abdómen, peito ou costas, os doentes devem ser aconselhados a consultar de imediato um médico num serviço de emergência.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos em caso de dispneia aguda, novo aparecimento de palpitações cardíacas ou desenvolvimento de edema do abdómen ou das extremidades inferiores.

### Alterações da visão

Se ocorrer uma alteração da visão ou se se verificarem outras perturbações oculares, deve encaminhar imediatamente o doente para uma consulta de oftalmologia.

### Fotossensibilidade

A ciprofloxacina demonstrou causar reações de fotossensibilidade. Os doentes a tomar ciprofloxacina devem ser aconselhados a evitar a exposição direta à luz solar excessiva ou a radiação UV durante o tratamento (ver secção 4.8).

### Convulsões

A ciprofloxacina, à semelhança de outras quinolonas, é conhecida por desencadear convulsões ou diminuir o limiar de convulsão. Foram notificados casos de estados de mal epilético. A ciprofloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes com perturbações do SNC que possam ter predisposição para convulsões. Caso ocorram convulsões, a ciprofloxacina deve ser interrompida (ver secção 4.8).

### Neuropatia periférica

Foram notificados casos de polineuropatia sensorial ou sensitivo-motora resultando em parestesia, hipoestesia, disestesia ou fraqueza em doentes a receber quinolonas e fluoroquinolonas. Doentes em tratamento com ciprofloxacina devem ser aconselhados a informar o seu médico se desenvolverem sintomas de neuropatia, como dor, ardor, formigueiro, adormecimento, e/ou fraqueza, de forma a prevenir o desenvolvimento de uma situação potencialmente irreversível (ver secção 4.8).

#### Reações do foro psiquiátrico

Podem ocorrer reações do foro psiquiátrico mesmo após a primeira administração de ciprofloxacina. Em casos raros, a depressão ou psicose podem progredir para ideação/pensamento suicida, culminando em tentativa de suicídio ou suicídio consumado. Se depressão, reações psicóticas, pensamentos ou comportamentos relacionados com o suicídio ocorrem, a ciprofloxacina deve ser interrompida.

#### Doenças cardíacas

Deve-se ter precaução quando se usam fluoroquinolonas, incluindo ciprofloxacina, em doentes com fatores de risco conhecidos por prolongar o intervalo QT, tais como:

- síndrome do QT longo congénito
- uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (p.e. antiarrítmicos de classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)
- alterações eletrolíticas não corrigidas (p.e. hipocaliemia, hipomagnesemia)
- doença cardíaca (p.e. insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, bradicardia)

Os doentes idosos e as mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc. Como tal, deve-se ter precaução quando se usam fluoroquinolonas, incluindo a ciprofloxacina, nestas populações.

(Ver secção 4.2 Doentes idosos, secção 4.5, secção 4.8, secção 4.9).

#### Alterações da glicemia

Tal como com todas as quinolonas, foram notificados distúrbios na glucose sanguínea, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia (ver secção 4.8), normalmente em doentes diabéticos idosos que recebem tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral (por exemplo glibenclamida) ou com insulina. Foram notificados casos de coma hipoglicémico. Recomenda-se monitorização atenta da glucose sanguínea em todos os doentes diabéticos.

#### Sistema Gastrointestinal

A ocorrência de diarreia grave e persistente durante ou após o tratamento (incluindo várias semanas após o tratamento) pode indicar uma colite associada a antibióticos (com potencial risco de vida e possível desfecho fatal), requerendo tratamento imediato (ver secção 4.8). Em tais casos, a ciprofloxacina deve ser imediatamente interrompida e iniciar-se uma terapêutica adequada. Os medicamentos antiperistálticos estão contraindicados nesta situação.

#### Sistemas renal e urinário

Foi notificada cristalúria relacionada com a utilização de ciprofloxacina (ver secção 4.8). Os doentes a receber ciprofloxacina devem ser bem hidratados e a excessiva alcalinidade da urina deve ser evitada.

#### Função renal insuficiente

Uma vez que a ciprofloxacina é maioritariamente excretada na forma não metabolizada por via renal, é necessário um ajuste posológico em doentes com função renal insuficiente, tal como descrito na secção 4.2, para evitar um aumento das reações adversas devidas à acumulação de ciprofloxacina.

### Sistema hepatobiliar

Foram notificados casos de necrose hepática e insuficiência hepática com potencial risco de vida, com ciprofloxacina (ver secção 4.8). Na eventualidade de quaisquer sinais e sintomas de doença hepática (tais como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou dor abdominal), o tratamento deve ser interrompido.

### Deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase

Foram notificadas reações hemolíticas com ciprofloxacina em doentes com deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase. A utilização de ciprofloxacina deve ser evitada nestes doentes a não ser que o potencial benefício seja superior ao possível risco. Neste caso, a potencial ocorrência de hemólise deve ser monitorizada.

### Resistência

Durante ou após o tratamento com ciprofloxacina, as bactérias que demonstram resistência à ciprofloxacina podem ser isoladas, com ou sem uma superinfecção clinicamente aparente. Pode existir um risco particular de selecionar bactérias resistentes à ciprofloxacina durante tratamentos de longa duração e aquando do tratamento de infeções nosocomiais e/ou infeções causadas por espécies de *Staphylococcus* e *Pseudomonas*.

### Citocromo P450

A ciprofloxacina inibe o CYP1A2, pelo que pode aumentar as concentrações séricas de substâncias metabolizadas por esta enzima, quando administradas concomitantemente (p.e. teofilina, clozapina, olanzapina, ropinirol, tizanidina, duloxetina). A administração concomitante de ciprofloxacina e tizanidina está contraindicada. Assim, os doentes que estejam a tomar estas substâncias concomitantemente com ciprofloxacina devem ser monitorizados de perto para deteção de sinais clínicos de sobredosagem, e pode ser necessário proceder à determinação das concentrações séricas (p.e. de teofilina) (ver secção 4.5).

### Metotrexato

A utilização concomitante de ciprofloxacina com metotrexato não é recomendada (ver secção 4.5).

### Interação com testes

A atividade *in vitro* da ciprofloxacina contra o *Mycobacterium tuberculosis* pode originar resultados laboratoriais bacteriológicos falsos negativos em amostras de doentes concomitantemente a tomar ciprofloxacina.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeitos de outros produtos na ciprofloxacina:

#### Medicamentos que prolongam o intervalo QT

A ciprofloxacina, tal como outras fluoroquinolonas, deve ser utilizada com precaução em doentes que usem concomitantemente outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (p.e. antiarrítmicos de classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver secção 4.4).

#### Formação de Complexos Quelantes

A administração simultânea de ciprofloxacina (oral) e fármacos contendo catiões multivalentes e suplementos minerais (p.e. cálcio, magnésio, alumínio, ferro), ligandos de fosfato polimérico (p.e. sevelamer ou carbonato de lantânio), sucralfato ou antiácidos, e de fármacos altamente tamponados (p.e. comprimidos de didanosina) contendo magnésio, alumínio ou cálcio, reduz a absorção de ciprofloxacina. Consequentemente, a ciprofloxacina deve ser administrada 1-2 horas antes ou, pelo menos, 4 horas depois

destas preparações. Esta restrição não se aplica aos antiácidos pertencentes à classe dos bloqueadores dos recetores H<sub>2</sub>.

#### Alimentos e Produtos Lácteos

O cálcio dietético, como parte integrante de uma refeição, não afeta significativamente a absorção de ciprofloxacina (oral). Consequentemente, os comprimidos de ciprofloxacina podem ser tomados durante as refeições que contenham produtos lácteos ou bebidas suplementadas com minerais. No entanto, a administração concomitante de comprimidos de ciprofloxacina com produtos lácteos ou bebidas suplementadas com minerais (por.ex. leite, iogurte, sumo de laranja suplementado com cálcio), quando esses produtos ou bebidas são tomados isoladamente entre refeições, pode reduzir a absorção da ciprofloxacina.

A administração concomitante de produtos lácteos ou bebidas suplementadas com minerais, tomados isoladamente entre refeições, com comprimidos de ciprofloxacina deve, portanto, ser evitada, e os comprimidos de ciprofloxacina devem ser administrados 1-2 horas antes ou pelo menos 4 horas após os produtos lácteos ou bebidas suplementadas com minerais quando são tomados isoladamente entre refeições, tal como recomendado para medicamentos que contêm cálcio (ver secção 4.2). Veja também o parágrafo acima Formação de Complexos Quelantes.

#### Probenecida

A probenecida interfere com a secreção renal de ciprofloxacina. A administração concomitante de probenecida e ciprofloxacina aumenta as concentrações séricas de ciprofloxacina.

#### Metoclopramida

A metoclopramida acelera a absorção da ciprofloxacina (oral), resultando numa diminuição do tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima. Não foi notado qualquer efeito na biodisponibilidade da ciprofloxacina.

#### Omeprazol

A administração concomitante de ciprofloxacina e de medicamentos contendo omeprazol leva a uma diminuição ligeira da C<sub>max</sub> e AUC da ciprofloxacina.

#### Efeitos da ciprofloxacina noutros medicamentos:

##### Tizanidina

A tizanidina não deve ser administrada conjuntamente com a ciprofloxacina (ver secção 4.3). Num estudo clínico com indivíduos saudáveis ocorreu um aumento na concentração sérica de tizanidina (aumento da C<sub>max</sub>: 7 vezes, intervalo: 4 a 21 vezes; aumento da AUC: 10 vezes, intervalo: 6 a 24 vezes) quando administrada concomitantemente com ciprofloxacina. A concentração sérica aumentada de tizanidina está associada com um efeito hipotensor e sedativo potenciado.

##### Metotrexato

O transporte tubular renal de metotrexato pode ser inibido pela administração concomitante de ciprofloxacina, levando, potencialmente, a níveis plasmáticos aumentados de metotrexato e risco aumentado de reações tóxicas associadas ao metotrexato. O uso concomitante não é recomendado (ver secção 4.4).

##### Teofilina

A administração concomitante de ciprofloxacina e teofilina pode provocar um aumento indesejável na concentração sérica de teofilina. Tal pode conduzir a efeitos adversos induzidos pela teofilina, que podem raramente colocar a vida em risco ou serem fatais. Durante o uso concomitante, as concentrações séricas de teofilina devem ser monitorizadas e a dose de teofilina reduzida conforme necessário (ver secção 4.4).

### Outros derivados das xantinas

Aquando da administração concomitante de ciprofloxacina e cafeína ou pentoxifilina (oxpentifilina), foram notificadas concentrações séricas elevadas destes derivados das xantinas.

### Fenitoína

A administração simultânea de ciprofloxacina e fenitoína pode resultar em níveis séricos de fenitoína aumentados ou reduzidos, pelo que se recomenda a monitorização dos fármacos.

### Ciclosporina

Foi observado um aumento transitório da concentração sérica de creatinina aquando da administração concomitante de ciprofloxacina e ciclosporina. Como tal, é necessário efetuar frequentemente (duas vezes por semana) a monitorização dos níveis séricos de creatinina nestes doentes.

### Antagonistas da vitamina K

A administração simultânea de ciprofloxacina com antagonistas da vitamina K pode aumentar os seus efeitos anticoagulantes. O risco pode variar com a infeção subjacente, idade e estado geral do doente, pelo que a contribuição da ciprofloxacina para o aumento no INR (quociente normalizado internacional) é difícil de avaliar. Recomenda-se que o INR seja frequentemente monitorizado durante e imediatamente após a administração concomitante de ciprofloxacina com um antagonista da vitamina K (p.e. varfarina, acenocumarol, fenprocumon ou fluindiona).

### Duloxetina

Em ensaios clínicos, foi demonstrado que a utilização concomitante de duloxetina com inibidores potentes da isoenzima CYP450 1A2, como a fluvoxamina, pode resultar num aumento da AUC e  $C_{max}$  da duloxetina. Apesar de não existirem dados clínicos disponíveis sobre uma possível interação com a ciprofloxacina, são expectáveis efeitos semelhantes com a administração concomitante (ver secção 4.4).

### Ropinirol

Foi evidenciado num estudo clínico que a utilização concomitante de ropinirol com ciprofloxacina, um inibidor moderado da isoenzima CYP450 1A2, resulta num aumento da  $C_{max}$  e AUC do ropinirol em 60% e 84%, respetivamente. É recomendado proceder à monitorização dos efeitos adversos relacionados com o ropinirol e ao ajuste posológico adequado, durante e imediatamente após a administração concomitante com ciprofloxacina (ver secção 4.4).

### Lidocaína

Ficou demonstrado em indivíduos saudáveis que a administração concomitante de lidocaína com ciprofloxacina, um inibidor moderado da isoenzima CYP450 1A2, reduz a depuração intravenosa da lidocaína em 22%. Embora o tratamento com lidocaína tenha sido bem tolerado, pode ocorrer uma possível interação com efeitos adversos após a administração concomitante com ciprofloxacina.

### Clozapina

Após a administração concomitante de 250 mg de ciprofloxacina com clozapina durante 7 dias, as concentrações séricas de clozapina e N-desmetilclozapina aumentaram em 29% e 31%, respetivamente. Aconselha-se vigilância clínica e ajuste posológico adequado da clozapina durante e imediatamente após a administração concomitante com ciprofloxacina (ver secção 4.4).

### Sildenafil

A  $C_{max}$  e a AUC do sildenafil aumentaram aproximadamente duas vezes em indivíduos saudáveis após uma dose oral de 50 mg, administrada concomitantemente com 500 mg de ciprofloxacina. Deve-se ter em consideração os riscos e os benefícios aquando da prescrição conjunta de ciprofloxacina com sildenafil.

### Agomelatina

Em ensaios clínicos, foi demonstrado que a fluvoxamina, como forte inibidor da isoenzima CYP450 1A2, inibe acentuadamente o metabolismo da agomelatina, resultando em um aumento de 60 vezes na exposição à agomelatina. Embora não haja dados clínicos disponíveis para uma possível interação com ciprofloxacina, um inibidor moderado do CYP450 1A2, efeitos semelhantes podem ser esperados após a administração concomitante (ver 'Citocromo P450' na seção 4.4).

### Zolpidem

A administração concomitante de ciprofloxacina pode aumentar os níveis sanguíneos de zolpidem; o uso concomitante não é recomendado.

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Os dados disponíveis sobre a administração de ciprofloxacina a mulheres grávidas não indicam malformações ou toxicidade da ciprofloxacina no feto/recém-nascido. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva. Em animais juvenis e pré-natais expostos a quinolonas, foram observados efeitos na cartilagem imatura, pelo que não pode ser excluído que o medicamento possa provocar lesões nas cartilagens articulares no organismo humano imaturo/feto (ver seção 5.3).

Como medida preventiva, é preferível evitar a utilização de ciprofloxacina durante a gravidez.

### Amamentação

A ciprofloxacina é excretada no leite materno. Devido ao potencial risco de lesão articular, a ciprofloxacina não deve ser utilizada durante a amamentação.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Devido aos seus efeitos neurológicos, a ciprofloxacina pode afetar os tempos de reação. Assim, a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas pode ficar comprometida.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

As reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentemente notificadas são náusea e diarreia.

As RAM obtidas de estudos clínicos e de vigilância pós-comercialização com Ciproxina (oral, intravenosa e terapêutica sequencial), ordenadas por categorias de frequência, são listadas abaixo. A análise da frequência tem em consideração os dados da administração oral e intravenosa de ciprofloxacina.

<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Frequentes</b> ≥ 1/100 a < 1/10	<b>Pouco frequentes</b> ≥ 1/1.000 a < 1/100	<b>Raros</b> ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	<b>Muito raros</b> < 1/10.000	<b>Frequência desconhecida</b> (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
<b>Infeções e infestações</b>		Superinfecções micóticas	Colite associada a antibióticos (muito raramente com possível desfecho fatal) (ver seção 4.4)		

<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Frequentes</b> ≥ 1/100 a < 1/10	<b>Pouco frequentes</b> ≥ 1/1.000 a < 1/100	<b>Raros</b> ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	<b>Muito raros</b> < 1/10.000	<b>Frequência desconhecida</b> (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitose Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitose Pancitopenia (perigo de vida) Depressão da medula óssea (perigo de vida)	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Reação alérgica Edema alérgico/ angioedema	Reação anafilática Choque anafilático (perigo de vida) (ver secção 4.4) Reação do tipo doença do soro	
<b>Doenças endócrinas</b>					Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Apetite reduzido	Hiperglicemia Hipoglicemia (ver secção 4.4)		Coma hipoglicémico (ver secção 4.4)
<b>Perturbações do foro psiquiátrico*</b>		Hiperatividade psicomotora/ agitação	Confusão e desorientação Reação de ansiedade Sonhos anormais Depressão (potencialmente culminando em ideação/ pensamento suicida, tentativa de suicídio ou suicídio consumado) (ver secção 4.4) Alucinações	Reações psicóticas (potencialmente culminando em ideação/ pensamento suicida, tentativa de suicídio ou suicídio consumado) (ver secção 4.4)	
<b>Doenças do sistema nervoso*</b>		Cefaleia Tontura Perturbações do sono Alterações do paladar	Par- e Disestesia Hipoestesia Tremor Crises convulsivas (incluindo estados de mal epilético) (ver secção 4.4) Vertigem	Enxaqueca Coordenação alterada Perturbações da marcha Lesões do nervo olfativo Hipertensão intracraniana e	Neuropatia periférica e polineuropatia (ver secção 4.4)

<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Frequentes</b> ≥ 1/100 a < 1/10	<b>Pouco frequentes</b> ≥ 1/1.000 a < 1/100	<b>Raros</b> ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	<b>Muito raros</b> < 1/10.000	<b>Frequência desconhecida</b> (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
				pseudotumor cerebral	
<b>Afeções oculares*</b>			Perturbações visuais (p.e. diplopia)	Distorção visual das cores	
<b>Afeções do ouvido e do labirinto*</b>			Acúfenos Perda da audição/ Deficiência auditiva		
<b>Doenças cardíacas**</b>			Taquicardia		Arritmia ventricular e torsades de pointes (notificadas predominantemente em doentes com fatores de risco para prolongamento do intervalo QT), Intervalo QT prolongado no ECG (ver secções 4.4 e 4.9)
<b>Vasculopatias**</b>			Vasodilatação Hipotensão Síncope	Vasculite	
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			Dispneia (incluindo condição asmática)		
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Náusea Diarreia	Vómitos Dores gastrointestinais e abdominais Dispepsia Flatulência		Pancreatite	
<b>Afeções hepatobiliares</b>		Aumento das transaminases Bilirrubina aumentada	Compromisso hepático Icterícia colestática Hepatite	Necrose hepática (muito raramente pode progredir para insuficiência hepática com perigo de vida) (ver secção 4.4)	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea Prurido Urticária	Reações de fotossensibilidade (ver secção 4.4)	Petéquias Eritema multiforme Eritema nodoso	Pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA)



<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Frequentes</b> ≥ 1/100 a < 1/10	<b>Pouco frequentes</b> ≥ 1/1.000 a < 1/100	<b>Raros</b> ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	<b>Muito raros</b> < 1/10.000	<b>Frequência desconhecida</b> (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
				Síndrome de Stevens-Johnson (com potencial perigo de vida) Necrólise epidérmica tóxica (com potencial perigo de vida)	
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos*</b>		Dor musculoesquelética (p.e. dor nas extremidades, dor lombar, dor no peito) Artralgia	Mialgia Artrite Aumento do tónus muscular e câibras	Fraqueza muscular Tendinite Rutura do tendão (predominantemente tendão de Aquiles) (ver secção 4.4) Exacerbação dos sintomas de miastenia gravis (ver secção 4.4)	
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Compromisso renal	Insuficiência renal Hematúria Cristalúria (ver secção 4.4) Nefrite tubulointersticial		
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração*</b>		Astenia Febre	Edema Sudorese (hiperidrose)		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Amilase aumentada		Aumento do quociente normalizado internacional (INR) (em doentes tratados com antagonistas da vitamina K)

\*Casos muito raros de reações adversas graves de longa duração (até meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis que afetam várias classes de órgãos do sistema, por vezes múltiplos (incluindo reacções como tendinites, ruptura dos tendões, artralgia, dor nas extremidades, perturbações da marcha, foram relatadas neuropatias associadas a parestesia e neuralgia, fadiga, sintomas psiquiátricos (incluindo distúrbios do sono, ansiedade, ataques de pânico, depressão e ideação suicida), deficiência de memória e concentração, e deficiência de audição, visão, paladar e olfato) em associação com o uso de quinolonas e fluoroquinolonas em alguns casos, independentemente de fatores de risco preexistentes (ver secção 4.4).

**\*\*Foram notificados casos de aneurisma e dissecção da aorta, por vezes complicados por rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (ver secção 4.4).**

#### População pediátrica

A incidência de artropatia supramencionada é referente a dados recolhidos em estudos com adultos. Nas crianças, a artropatia é notificada como ocorrendo frequentemente (ver secção 4.4).

#### **Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Foi notificado que uma sobredosagem de 12 g conduz a sintomas moderados de toxicidade. Uma sobredosagem aguda de 16 g foi notificada como causadora de insuficiência renal aguda.

Os sintomas de sobredosagem consistem em tonturas, tremor, cefaleia, fadiga, convulsões, alucinações, confusão, desconforto abdominal, compromisso renal e hepático, bem como cristalúria e hematória. Foi notificada toxicidade renal reversível.

Para além das medidas de emergência de rotina, p.e. esvaziamento gástrico seguido de carvão ativado, recomenda-se a monitorização da função renal, incluindo pH da urina e acidificar, se necessário, para prevenir cristalúria. Os doentes devem ser mantidos bem hidratados. Os antiácidos contendo cálcio ou magnésio podem, teoricamente, reduzir a absorção de ciprofloxacina em caso de sobredosagem. Apenas uma pequena quantidade de ciprofloxacina (< 10%) é eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal.

No caso de sobredosagem deve ser instituído tratamento sintomático. Deve efetuar-se monitorização por ECG devido à possibilidade de prolongamento do intervalo QT.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.10 Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Quinolonas, Código ATC: J01MA02

#### Mecanismo de ação

Como agente antibacteriano do tipo fluoroquinolona, a ação bactericida da ciprofloxacina resulta da inibição tanto da topoisomerase tipo II (ADN-girase) como da topoisomerase IV, as quais são necessárias para a replicação, transcrição, reparação e recombinação do ADN bacteriano.

#### Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

A eficácia depende sobretudo da relação entre a concentração máxima sérica ( $C_{max}$ ) e a concentração mínima inibitória (CMI) da ciprofloxacina para um agente patogénico bacteriano e da relação entre a área sob a curva (AUC) e a CMI.

#### Mecanismo de resistência

A resistência à ciprofloxacina *in vitro* pode ser adquirida através de um processo gradual por mutações no local alvo na ADN girase e na topoisomerase IV. O grau de resistência cruzada resultante entre a ciprofloxacina e outras fluoroquinolonas é variável. Mutações únicas podem não resultar em resistência clínica, mas mutações múltiplas resultam, geralmente, em resistência clínica a muitas ou todas as substâncias ativas dentro da classe.

Mecanismos de resistência tais como impermeabilidade e/ou bomba de efluxo da substância ativa podem ter um efeito variável na sensibilidade às fluoroquinolonas, a qual depende das propriedades físico-químicas das várias substâncias ativas dentro da classe e da afinidade dos sistemas de transporte para cada substância ativa. Todos os mecanismos de resistência *in vitro* são frequentemente observados em isolados clínicos. Os mecanismos de resistência que inativam outros antibióticos tais como barreiras de permeabilidade (comum na *Pseudomonas aeruginosa*) e mecanismos de efluxo podem afetar a sensibilidade à ciprofloxacina.

Foi notificada resistência mediada por plasmídeos codificada por genes-qnr.

#### Espectro de atividade antibacteriana

As concentrações críticas separam as estirpes sensíveis das estirpes com sensibilidade intermédia, e estas últimas, das estirpes resistentes:

#### Recomendações EUCAST

<b>Microrganismos</b>	<b>Sensível</b>	<b>Resistente</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,51 mg/l
<i>Salmonella</i> spp.	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0.125 mg/L	R > 0.125 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,03 mg/l
Concentrações críticas relacionadas com não-espécies*	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

<sup>1</sup>*Staphylococcus* spp.- concentrações críticas para a ciprofloxacina relativas a terapêutica com doses elevadas.

\* As concentrações críticas relacionadas com as não-espécies foram determinadas com base principalmente nos dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos e são independentes das distribuições da CMI de espécies específicas. Destinam-se a ser usadas apenas para espécies para as quais não tenham sido atribuídas concentrações críticas específicas da espécie, e não

naquelas espécies nas quais os testes de sensibilidade não são recomendados.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e ao longo do tempo para espécies selecionadas e é desejável informação local sobre a resistência, em particular no tratamento de infecções graves. Quando necessário, deve-se procurar a ajuda de um especialista quando a prevalência de resistência local é tal que a utilidade do agente, em pelo menos alguns tipos de infecções, é questionável.

Agrupamento de espécies relevantes de acordo com a sensibilidade à ciprofloxacina (para espécies *Streptococcus* ver secção 4.4).

<b>ESPÉCIES GERALMENTE SENSÍVEIS</b>
<u>Microrganismos Gram-positivos aeróbios</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Microrganismos Gram-negativo aeróbios</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Microrganismos anaeróbios</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Outros microrganismos</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>ESPÉCIES PARA AS QUAIS A RESISTÊNCIA ADQUIRIDA PODE SER UM PROBLEMA</b>
<u>Microrganismos Gram-positivos aeróbios</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Microrganismos Gram-negativo aeróbios</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> *

<p><i>Morganella morganii</i>*  <i>Neisseria gonorrhoeae</i>*  <i>Proteus mirabilis</i>*  <i>Proteus vulgaris</i>*  <i>Providencia</i> spp.  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>*  <i>Pseudomonas fluorescens</i>  <i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Microrganismos anaeróbios</u>  <i>Peptostreptococcus</i> spp.  <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b>ORGANISMOS INERENTEMENTE RESISTENTES</b></p>
<p><u>Microrganismos Gram-positivos aeróbios</u>  <i>Actinomyces</i>  <i>Enterococcus faecium</i>  <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Microrganismos Gram-negativo aeróbios</u>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Microrganismos anaeróbios</u>  <i>Exceto os acima listados</i></p>
<p><u>Outros microrganismos</u>  <i>Mycoplasma genitalium</i>  <i>Ureaplasma urealitycum</i></p>
<p>* Foi demonstrada eficácia clínica nas indicações clínicas aprovadas para estirpes sensíveis.  + Taxa de resistência <math>\geq 50\%</math> em um ou mais países da UE.  (\$): Sensibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquirida.  (1): Foram efetuados estudos em animais experimentais infetados por inalação de esporos de <i>Bacillus anthracis</i>; estes estudos revelaram que o início precoce do antibiótico após a exposição evita a ocorrência da doença, se o tratamento for efetuado para a diminuição do número de esporos no organismo sob a dose infecciosa. O uso recomendado em humanos é baseado primariamente em dados de sensibilidade <i>in vitro</i> e em dados experimentais animais, conjuntamente com dados limitados em humanos. Dois meses de duração de tratamento no adulto com ciprofloxacina por via oral, administrada na dose de 500 mg duas vezes ao dia, é considerado como efetivo na prevenção da infeção por antraz no Homem. O médico assistente deve considerar os documentos consensuais nacionais e/ou internacionais sobre o tratamento com antraz.  (2): O <i>S. aureus</i> metilino-resistente expressa muito frequentemente corresponsabilidade às fluoroquinolonas. A taxa de resistência à metilina é cerca de 20 a 50% de entre todas as espécies estafilocócicas e é normalmente mais elevada em estirpes nosocomiais.</p>

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após a administração oral de comprimidos de ciprofloxacina em doses únicas de 250 mg, 500 mg e 750 mg, a ciprofloxacina é rápida e extensamente absorvida, principalmente ao nível do intestino delgado, atingindo as concentrações séricas máximas ao fim de 1-2 horas mais tarde.

Doses únicas de 100-750 mg produzem concentrações séricas máximas ( $C_{max}$ ) dependentes da dose entre 0,56 e 3,7 mg/l. As concentrações séricas aumentam proporcionalmente com a dose até 1000 mg.

A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 70-80%.

Demonstrou-se que uma dose oral de 500 mg administrada a cada 12 horas produz uma área sob a curva das concentrações séricas e tempo (AUC) equivalente àquela produzida por uma perfusão intravenosa de 400 mg de ciprofloxacina administrada durante 60 minutos a cada 12 horas.

#### Distribuição

A ligação da ciprofloxacina às proteínas é baixa (20-30%). A ciprofloxacina está presente no plasma predominantemente sob a forma não ionizada e tem um amplo volume de distribuição no estado estacionário de 2-3 l/Kg de peso corporal. A ciprofloxacina atinge elevadas concentrações em vários tecidos tais como pulmões (fluido epitelial, macrófagos alveolares, tecidos de biopsia), seios perinasais, lesões inflamadas (fluido de vesículas provocadas por cantárida), e trato urogenital (urina, próstata, endométrio) onde são atingidas concentrações totais superiores às concentrações plasmáticas.

#### Biotransformação

Foram notificadas baixas concentrações de quatro metabolitos, os quais foram identificados como: desetilenociprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), oxociprofloxacina (M3) e formilciprofloxacina (M4). Os metabolitos evidenciam uma atividade antimicrobiana *in vitro*, mas em menor grau que o composto original.

A ciprofloxacina é conhecida como sendo um inibidor moderado das isoenzimas CYP 450 1A2.

#### Eliminação

A ciprofloxacina é excretada na sua maior parte inalterada tanto por via renal como, em menor extensão, através das fezes. A semivida de eliminação sérica em indivíduos com função renal normal é aproximadamente 4-7 horas.

	Excreção de ciprofloxacina (% da dose)	
	Administração oral	
	Urina	Fezes
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metabolitos (M1-M4)	11,3	7,5

A depuração renal situa-se entre 180-300 ml/Kg/h e a depuração corporal total entre 480-600 ml/Kg/h. A ciprofloxacina sofre filtração glomerular e secreção tubular. A função renal gravemente comprometida leva a semividas aumentadas de ciprofloxacina até 12 h.

A depuração não-renal da ciprofloxacina é principalmente devida a secreção trans-intestinal ativa e ao metabolismo. 1% da dose é excretada por via biliar. A ciprofloxacina está presente na biliar em concentrações elevadas.

#### Doentes pediátricos

Os dados de farmacocinética nos doentes pediátricos são limitados.

Num estudo realizado em crianças, a  $C_{max}$  e a AUC não foram dependentes da idade (acima de um ano de idade). Não se observou aumento considerável na  $C_{max}$  e na AUC após administração repetida (10 mg/Kg/três vezes ao dia).

Em 10 crianças com sepsia grave, a  $C_{max}$  foi de 6,1 mg/l (intervalo 4,6-8,3 mg/l) após uma perfusão intravenosa de 1 h de 10 mg/kg em crianças com menos de 1 ano de idade em comparação com 7,2 mg/l (intervalo 4,7-11,8 mg/l) para crianças de idade entre 1 e 5 anos. Os valores da AUC foram de 17,4 mg.h/l (intervalo 11,8-32,0 mg.h/l) e 16,5 mg.h/l (intervalo 11,0-23,8 mg.h/l) nos respetivos grupos etários.

Estes valores situam-se no intervalo descrito para adultos com as doses terapêuticas. Com base na análise farmacocinética da população de doentes pediátricos com várias infeções, a semivida média prevista para crianças é de aprox. 4-5 horas e a biodisponibilidade da suspensão oral varia entre 50 e 80%.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não-clínicos não revelaram perigo particular para o Homem tendo em conta estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico ou toxicidade reprodutiva.

Tal como outras quinolonas, a ciprofloxacina é fototóxica em animais expostos a níveis clinicamente relevantes. Os dados de fotomutagenicidade/fotocarcinogenicidade demonstraram um baixo efeito fotomutagénico ou fototumorigénico da ciprofloxacina *in vitro* e em experiências animais. Este efeito foi comparável ao de outros inibidores da girase.

#### Tolerabilidade articular

Como notificado para outros inibidores da girase, a ciprofloxacina provoca lesão das grandes articulações de suporte de peso em animais imaturos. A extensão da lesão da cartilagem varia em função da idade, espécie e dose; a lesão pode ser reduzida, retirando o peso sobre as articulações. Os estudos efetuados em animais adultos (rato, cão) não revelaram evidência de lesões a nível das cartilagens. Num estudo com cães beagle jovens, a ciprofloxacina, em doses terapêuticas, causou alterações articulares graves após duas semanas de tratamento, as quais ainda podiam ser observadas ao fim de 5 meses.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Amido de milho  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento:

Hipromelose  
Macrogol 4000  
Dióxido de titânio (E171).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

É utilizado um dos seguintes materiais de acondicionamento primário:

Blister transparente incolor ou branco opaco de PVC/PVDC/Alumínio;

Blister transparente incolor ou branco opaco de PP/Alumínio;

Blister Alumínio/Alumínio.

Embalagens de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 ou 500 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer Portugal, Lda.

Avenida Vitor Figueiredo nº 4 - 4º piso

2790-255 Carnaxide

Portugal

## **8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.º de registo: 9686758 – 8 comprimidos revestidos por película, 500 mg, blister

N.º de registo: 9686725 – 16 comprimidos revestidos por película, 500 mg, blister

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 23 de agosto de 1988

Data da última renovação: 27 de agosto de 2013

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

03 de fevereiro de 2025