

1. Nome do medicamento

Ciprofloxacina Tablets USP 500 mg

2. Composição qualitativa e quantitativa

Ciprofloxacina 500 mg

Excipientes: Ver secção 6.1.

3. Forma farmacêutica

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos revestidos por uma película de cor branca a esbranquiçada, lisos em ambos os lados

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

Os comprimidos de ciprofloxacina são indicados para o tratamento das seguintes infecções:

Atenção especial deve ser dada às informações disponíveis sobre resistência à ciprofloxacina antes do início da terapia.

Devem ser consideradas as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

Adultos

- Infecções do trato respiratório inferior devido a bactérias Gram-negativas
 - Exacerbações agudas de doença pulmonar obstrutiva crônica
 - Infecções broncopulmonares na fibrose cística ou nas bronquiectasias
 - Pneumonia
- Otite média crônica supurativa
- Exacerbação aguda de sinusite crônica, especialmente se for causada por bactérias Gram-negativas

- Cistite aguda não complicada

Na cistite aguda não complicada, os comprimidos de Ciprofloxacina devem ser usados apenas quando for considerado inadequado o uso de outros agentes antibacterianos que são comumente recomendados para o tratamento dessas infecções.

- Pielonefrite aguda
- Infecções complicadas do trato urinário
- Prostatite bacteriana
- Infecções do trato genital
 - Uretrite gonocócica e cervicite devido a *Neisseria gonorrhoeae* susceptível
 - Orquiepididimite incluindo casos devido a *Neisseria gonorrhoeae*
 - Doença inflamatória pélvica incluindo infecções por *Neisseria gonorrhoeae*
- Infecções do trato gastrointestinal (por exemplo, diarreia do viajante)
- Infecções intra-abdominais
- Infecções da pele e tecidos moles causadas por bactérias Gram-negativas
- Infecções dos ossos e articulações
- Antrax por inalação (profilaxia pós-exposição e tratamento curativo)

A ciprofloxacina pode ser usada no tratamento de pacientes neutropênicos com febre suspeita de infecção bacteriana.

Crianças e adolescentes

- Infecções broncopulmonares por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística
- Infecções complicadas do trato urinário e pielonefrite aguda
- Antrax por inalação (profilaxia pós-exposição e tratamento curativo)

A ciprofloxacina também pode ser usada para tratar infecções graves em crianças e adolescentes quando for considerado necessário.

O tratamento deve ser iniciado apenas por médicos com experiência no tratamento da fibrose quística e/ou infecções graves em crianças e adolescentes.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dosagem é determinada pela indicação, gravidade e local da infecção, susceptibilidade à ciprofloxacina do(s) organismo(s) causador(es), função renal do paciente e, em crianças e adolescentes, o peso corporal.

A duração do tratamento depende da gravidade da doença e do curso clínico e bacteriológico.

O tratamento de infecções causadas por certas bactérias (por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou *Staphylococci*) pode exigir doses mais altas de ciprofloxacina e coadministração com outros agentes antibacterianos apropriados.

O tratamento de algumas infecções (por exemplo, doença inflamatória pélvica, infecções intra-abdominais, infecções em pacientes neutropênicos e infecções de ossos e articulações) pode exigir a coadministração com outros agentes antibacterianos apropriados, dependendo dos patógenos envolvidos.

Adultos

Indicações		Dose diária em mg	Duração total do tratamento (potencialmente incluindo tratamento parenteral inicial com ciprofloxacina)
Infecções do trato respiratório inferior		500 mg duas vezes ao dia a 750 mg duas vezes ao dia	7 a 14 dias
Infecções do trato respiratório superior	Exacerbação aguda de sinusite crônica	500 mg duas vezes ao dia a 750 mg duas vezes ao dia	7 a 14 dias
	Otite média crônica supurativa	500 mg duas vezes ao dia a 750 mg duas vezes ao dia	7 a 14 dias
Infecções do trato urinário (consulte a secção 4.4)	Cistite não complicada	250 mg duas vezes ao dia a 500 mg duas vezes ao dia	3 dias
	Em mulheres na pré-menopausa, uma dose única de 500 mg pode ser usada		
	Cistite complicada, Pielonefrite aguda não complicada	500 mg duas vezes ao dia	7 dias
	Pielonefrite aguda complicada	500 mg duas vezes ao dia a 750 mg duas vezes ao dia	Pelo menos 10 dias, pode ser continuado por mais de 21 dias em algumas circunstâncias específicas (como abscessos)

	Prostatite bacteriana	500 mg duas vezes ao dia a 750 mg duas vezes ao dia	2 a 4 semanas (aguda) a 4 a 6 semanas (crônica)
Infecções do trato genital	Uretrite gonocócica e cervicite devido a <i>Neisseria gonorrhoeae</i> susceptível	500 mg em dose única	1 dia (dose única)
	Epidídimo-orquite e doenças inflamatórias pélvicas	500 mg duas vezes ao dia a 750 mg duas vezes ao dia	Pelomenos 14 dias
Infecções do trato gastrointestinal e infecções intra- abdominais	Diarréia causada por patógenos bacterianos, incluindo <i>Shigella spp.</i> além de <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1 e tratamento empírico da diarreia grave do viajante	500 mg duas vezes ao dia	1 dia
	Diarréia causada por <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	500 mg duas vezes ao dia	5 dias
	Diarréia causada por <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg duas vezes ao dia	3 dias
	Febre tifóide	500 mg duas vezes ao dia	7 dias
	Infecções intra-abdominais por bactérias Gram- negativas	500 mg duas vezes ao dia a 750 mg duas vezes ao dia	5 a 14 dias
Infecções da pele e tecidos moles	500 mg duas vezes ao dia a 750 mg duas vezes ao dia	7 a 14 dias	
Infecções ósseas e articulares	500 mg duas vezes ao dia a 750 mg duas vezes ao dia	Máximo 3 meses	
Pacientes neutropênicos com febre suspeita de infecção bacteriana.	500 mg duas vezes ao dia a 750 mg duas vezes ao dia	A terapia deve ser continuada durante todo o período de neutropenia	
Profilaxia pós-exposição de antrax por inalação e tratamento curativo para pessoas capazes de receber tratamento por via oral quando clinicamente apropriado. A administração do medicamento deve começar o mais rápido possível após a exposição suspeita ou confirmada.	500 mg duas vezes ao dia	60 dias a partir da confirmação da exposição ao <i>Bacillus anthracis</i>	

População pediátrica

Indicações	Dose diária em mg	Duração total do tratamento (possivelmente incluindo tratamento parenteral inicial com ciprofloxacina)
Infecções brônqu岸pulmonares na fibrose cística por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 mg/kg de 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 de peso corporal duas vezes ao dia a 20 mg/kg de peso corporal duas vezes ao dia com um máximo de 750 mg por dose.	10 a 21 dias
Profilaxia pós-exposição de antrax por inalação e tratamento curativo para pessoas capazes de receber tratamento por via oral quando clinicamente apropriado. A administração do medicamento deve começar o mais rápido possível após a exposição suspeita ou confirmada.	10 mg/kg de peso corporal duas vezes ao dia a 15 mg/kg de peso corporal duas vezes ao dia com um máximo de 500 mg por dose.	60 dias a partir da confirmação da exposição ao <i>Bacillus anthracis</i>
Outras infecções graves	20 mg/kg de peso corporal duas vezes ao dia com um máximo de 750 mg por dose.	De acordo com o tipo de infecção

Pacientes idosos

Pacientes geriátricos devem receber uma dose selecionada de acordo com a gravidade da infecção e a depuração de creatinina do paciente.

Pacientes com insuficiência renal e hepática

Doses iniciais e de manutenção recomendadas para pacientes com função renal comprometida:

Depuração de creatinina [mL/min/1,73 m ²]	Creatinina sérica [μmol/L]	Dose oral [mg]
> 60	< 124	Consulte Dosagem usual.
30-60	124 a 168	250-500 mg a cada 12 h
< 30	> 169	250-500 mg a cada 24 h
Pacientes em hemodiálise	> 169	250-500 mg a cada 24 h (após diálise)
Pacientes em diálise peritoneal	> 169	250-500 mg a cada 24 h

Em pacientes com insuficiência hepática, não é necessário ajuste de dose. A dosagem em crianças com função renal e/ou hepática comprometida não foi estudada.

Modo de administração

Os comprimidos devem ser engolidos sem mastigar com líquido. Eles podem ser tomados independentemente das refeições. Se tomado com o estômago vazio, a substância activa é absorvida mais rapidamente. Os comprimidos de ciprofloxacina não devem ser tomados com produtos lácteos (por exemplo, leite, iogurte) ou sumo de fruta enriquecido com minerais (por exemplo, sumo de laranja enriquecido com cálcio) (ver secção 4.5).

Em casos graves ou se o paciente não puder tomar os comprimidos (por exemplo, pacientes em nutrição enteral), recomenda-se iniciar a terapia com ciprofloxacina intravenosa até que seja possível mudar para administração oral.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa, 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 uso

A utilização de ciprofloxacina deve ser evitada em doentes que tenham apresentado reacções 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 avaliação cuidadosa da relação benefício/risco (ver também secção 4.3).

Reacções adversas graves prolongadas, incapacitantes e potencialmente irreversíveis a medicamentos. Casos muito raros de reacções adversas graves prolongadas (meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis que afectam diferentes, às vezes múltiplos sistemas do corpo (musculoesquelético, nervoso, psiquiátrico e sentidos) foram relatados em pacientes recebendo quinolonas e fluoroquinolonas, independentemente da idade e factores de risco pré-existentes. A ciprofloxacina deve ser descontinuada imediatamente aos primeiros sinais ou sintomas de qualquer reacção adversa e os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu prescriptor para aconselhamento.

Infecções graves e infecções mistas com patógenos Gram-positivos e anaeróbios

A monoterapia com ciprofloxacina não é adequada para o tratamento de infecções graves e infecções que podem ser causadas por patógenos Gram-positivos ou anaeróbios. Em tais infecções, a ciprofloxacina deve ser coadministrada com outros agentes antibacterianos apropriados.

Infecções *estreptocócicas* (incluindo pneumonia por *Streptococcus*)

A ciprofloxacina não é recomendada para o tratamento de infecções estreptocócicas devido à eficácia inadequada.

Infecções do trato genital

Uretrite gonocócica, cervicite, orquiepididimite e doença inflamatória pélvica podem ser causadas por isolados de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a fluoroquinolonas.

Portanto, a ciprofloxacina deve ser administrada para o tratamento de uretrite gonocócica ou cervicite somente se for possível excluir *Neisseria gonorrhoeae* resistente à ciprofloxacina.

Para epididimo-orquite e doenças inflamatórias pélvicas, a ciprofloxacina empírica só deve ser considerada em combinação com outro agente antibacteriano apropriado (por exemplo, uma cefalosporina), a menos que a *Neisseria gonorrhoeae* resistente à ciprofloxacina possa ser excluída. Se a melhora clínica não for alcançada após 3 dias de tratamento, a terapia deve ser reconsiderada.

Infecções do trato urinário

A resistência às fluoroquinolonas de *Escherichia coli* – o patógeno mais comum envolvido em infecções do trato urinário – varia em toda a União Européia. Os prescritores são aconselhados a levar em consideração a prevalência local de resistência em *Escherichia coli* às fluoroquinolonas.

Espera-se que a 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 a duração mais longa do tratamento. Isso deve ser levado em consideração com o aumento do nível de resistência da *Escherichia coli* às quinolonas.

Infecções intra-abdominais

Existem dados limitados sobre a eficácia da ciprofloxacina no tratamento de infecções intra-abdominais pós-cirúrgicas.

Diarréia dos viajantes

A escolha de ciprofloxacina deve levar em consideração as informações sobre a resistência a ciprofloxacina em patógenos relevantes nos países visitados.

Infecções dos ossos e articulações

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

Antrax por inalação

A utilização em humanos baseia-se em dados de susceptibilidade *in vitro* e em dados experimentais em animais juntamente com dados humanos limitados. Os médicos assistentes devem consultar documentos de consenso nacionais e/ou internacionais sobre o tratamento do antrax.

População pediátrica

O uso de ciprofloxacina em crianças e adolescentes deve seguir as orientações oficiais disponíveis. O tratamento com ciprofloxacina deve ser iniciado apenas por médicos com experiência no tratamento de fibrose cística e/ou infecções graves em crianças e adolescentes.

A ciprofloxacina demonstrou causar artropatia nas articulações de sustentação de peso de animais imaturos. Os dados de segurança de um estudo duplo-cego randomizado sobre o uso de ciprofloxacina em crianças (ciprofloxacina: n= 335, idade média = 6,3 anos; comparadores: n = 349, idade média = 6,2 anos; faixa etária = 1 a 17 anos) revelaram uma incidência de artropatia relacionada à droga suspeita (distinguida dos sinais e sintomas clínicos relacionados à articulação) no dia +42 de 7,2% e 4,6%. Respectivamente, uma incidência de artropatia relacionada a drogas por 1 ano de acompanhamento foi de 9,0% e 5,7%. O aumento de casos suspeitos de artropatia relacionada a drogas ao longo do tempo

não foi estatisticamente significativo entre os grupos. O tratamento deve ser iniciado apenas após uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco, devido a possíveis efeitos adversos relacionados com as articulações e/ou tecidos circundantes.

Infeções broncopulmonares na fibrose cística

Os ensaios clínicos incluíram crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 5-17 anos. A experiência mais limitada está disponível no tratamento de crianças entre 1 e 5 anos de idade.

Infeções complicadas do trato urinário e pielonefrite

O tratamento com ciprofloxacina de infeções do trato urinário deve ser considerado quando outros tratamentos não puderem ser usados e deve ser baseado nos resultados da documentação microbiológica. Os ensaios clínicos incluíram crianças e adolescentes com idades entre 1-17 anos.

Outras infeções graves específicas

Outras infeções graves de acordo com as diretrizes oficiais, ou após cuidadosa avaliação risco-benefício quando outros tratamentos não podem ser usados, ou após falha na terapia convencional e quando a documentação microbiológica pode justificar o uso da ciprofloxacina.

O uso de ciprofloxacina para infeções graves específicas, além das mencionadas acima, não foi avaliada em ensaios clínicos e a experiência clínica é limitada. Consequentemente, recomenda-se cautela ao tratar pacientes com essas infeções.

Hipersensibilidade

Hipersensibilidade e reacções alérgicas, incluindo anafilaxia e reacções anafilactóides, podem ocorrer após uma dose única (ver secção 4.8) e podem ser fatais. Se a tal reacção ocorrer, a ciprofloxacina deve ser descontinuada e um tratamento médico adequado necessário.

Tendinite e ruptura do tendão

A ciprofloxacina geralmente não deve ser usada em pacientes com histórico de doença/distúrbio do tendão relacionado ao tratamento com quinolonas. No entanto, em casos muito raros, após documentação microbiológica do organismo causador e avaliação da relação risco/benefício, a ciprofloxacina pode ser prescrita a esses pacientes para o tratamento de certas infecções graves, particularmente em caso de falha da terapia padrão ou resistência, onde os dados microbiológicos podem justificar o uso da ciprofloxacina.

Tendinite e ruptura do tendão (especialmente, mas não limitado ao tendão de Aquiles), às vezes bilaterais, podem ocorrer tão cedo quanto 48 horas após o início do tratamento com quinolonas e fluoroquinolonas e foram relatados até vários meses após a descontinuação do tratamento. O risco de tendinite e ruptura de tendão é maior em pacientes idosos, pacientes com insuficiência renal, pacientes com transplante de órgãos sólidos e naqueles tratados concomitantemente com corticosteróides. Portanto, o uso concomitante de corticosteróides deve ser evitado.

Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, inchaço doloroso, inflamação), o tratamento com ciprofloxacina deve ser descontinuado e um tratamento alternativo deve ser considerado. O(s) membro(s) afectado(s) deve(m) ser tratado(s) adequadamente (por exemplo, imobilização). Os corticosteróides não devem ser usados se ocorrerem sinais de tendinopatia.

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

Fotossensibilidade

A ciprofloxacina demonstrou causar reacções de fotossensibilidade. Os doentes a tomar ciprofloxacina devem ser aconselhados a evitar a exposição directa à luz solar intensa ou à irradiação UV durante o tratamento (ver secção 4.8).

Sistema nervoso central

Ciprofloxacina como outras quinolonas são conhecidas por desencadear convulsões ou diminuir o limiar convulsivo. Casos de *status epilepticus* foram relatados. A ciprofloxacina

deve ser usada com cautela em pacientes com distúrbios do SNC que podem estar predispostos a convulsões. Se ocorrerem convulsões, a ciprofloxacina deve ser descontinuada (ver secção 4.8). As reacções psiquiátricas podem ocorrer mesmo após a primeira administração de ciprofloxacina. Em casos raros, a depressão ou a psicose podem progredir para ideias/pensamentos suicidas que culminam em tentativa de suicídio ou suicídio consumado. Na ocorrência de tais casos, a ciprofloxacina deve ser descontinuada.

Neuropatia periférica

Casos de polineuropatia sensitiva ou sensório-motora resultando em parestesia, hipoestesia, disestesia ou fraqueza foram relatados em pacientes recebendo quinolonas e fluoroquinolonas. Os doentes em tratamento com ciprofloxacina devem ser aconselhados a informar o seu médico antes de continuarem o tratamento se surgirem sintomas de neuropatia tais como dor, ardor, formigueiro, dormência ou fraqueza, de modo a prevenir o desenvolvimento de uma condição potencialmente irreversível.

Distúrbios cardíacos

Deve-se ter cuidado ao usar fluoroquinolonas, incluindo ciprofloxacina, em pacientes com factores de risco conhecidos para prolongamento do intervalo QT, como, por exemplo:

- Síndrome congénita do QT longo
- Uso concomitante de medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos)
- Desequilíbrio eletrolítico não corrigido (por exemplo, hipocalcemia, hipomagnesemia)
- Doença cardíaca (por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, bradicardia)

Pacientes idosos e mulheres podem ser mais sensíveis a medicamentos que prolongam o intervalo QTc. Portanto, deve-se ter cuidado ao usar fluoroquinolonas, incluindo ciprofloxacina, nessas populações.

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

Aneurisma e dissecção da aorta e regurgitação/incompetência da válvula cardíaca

Estudos epidemiológicos relatam um risco aumentado de aneurisma e dissecção da aorta, particularmente em pacientes idosos, e de regurgitação da válvula aórtica e mitral após a ingestão de fluoroquinolonas. Foram notificados casos de aneurisma e dissecção da aorta, por vezes complicados por roptura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/incompetência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes a receber fluoroquinolonas (ver secção 4.8).

Portanto, as fluoroquinolonas só devem ser usadas após avaliação cuidadosa do risco-benefício e após consideração de outras opções terapêuticas em pacientes com história familiar posetiva de doença aneurismática ou doença valvar cardíaca congênita, ou em pacientes diagnosticados com aneurisma de aorta pré-existente e/ou dissecção de aorta ou doença da válvula cardíaca, ou na presença de outros factores de risco ou condições que predisõem.

- Para aneurisma e dissecção da aorta e regurgitação/incompetência da válvula cardíaca (por exemplo, distúrbios do tecido conjuntivo, como síndrome de *Marfan* ou síndrome de *Ehlers-Danlos*, síndrome de *Turner*, doença de *Behçet*, hipertensão, artrite reumatóide) ou adicionalmente
- Para aneurisma e dissecção da aorta (por exemplo, distúrbios vasculares como arterite de *Takayasu* ou arterite de células gigantes, ou aterosclerose conhecida ou síndrome de *Sjögren*) ou adicionalmente.
- Para regurgitação/incompetência da válvula cardíaca (por exemplo, endocardite infecciosa).

O risco de aneurisma e dissecção da aorta e sua ruptura também podem ser aumentados em pacientes tratados concomitantemente com corticosteroides sistêmicos.

Em caso de dor súbita abdominal, torácica ou nas costas, os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico num serviço de urgência.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato em caso de dispneia aguda, novo aparecimento de palpitações cardíacas ou desenvolvimento de edema do abdome ou extremidades inferiores.

Disglicemia

Tal como acontece com outras quinolonas, foram notificados distúrbios da glucose no sangue, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia (ver secção 4.8), geralmente em doentes diabéticos a receber tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral (por exemplo, glibenclamida) ou com insulina. Casos de coma hipoglicêmico foram relatados. Em pacientes diabéticos, recomenda-se o monitoramento cuidadoso da glicemia.

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 risco de vida com possível resultado fatal), necessitando de tratamento imediato (ver secção 4.8). Nesses casos, a ciprofloxacina deve ser descontinuada imediatamente e uma terapia apropriada iniciada. Os medicamentos antiperistálticos são contraindicados nesta situação.

Sistema renal e urinário

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

Função renal prejudicada

Uma vez que a ciprofloxacina é amplamente excretada inalterada por via renal, é necessário ajustar a dose em doentes com insuficiência renal, conforme descrito na secção 4.2, para evitar um aumento das reacções adversas ao medicamento devido à acumulação de ciprofloxacina.

Sistema hepatobiliar

Foram notificados casos de necrose hepática e insuficiência hepática com risco de vida com ciprofloxacina (ver secção 4.8). No caso de quaisquer sinais e sintomas de doença hepática (como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou abdomen sensível), o tratamento deve ser descontinuado.

Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase

Reacções hemolíticas foram relatadas com ciprofloxacina em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. A ciprofloxacina deve ser evitada nestes doentes, a menos que se considere que o potencial benefício supera o possível risco. Neste caso, a ocorrência potencial de hemodiálise deve ser monitorada.

Resistência

Durante ou após um curso de tratamento com ciprofloxacina, bactérias que demonstram resistência à ciprofloxacina podem ser isoladas, com ou sem superinfecção clinicamente aparente. Pode haver um risco particular de seleccionar bactérias resistentes à ciprofloxacina durante períodos prolongados de tratamento e ao tratar infecções nosocomiais e/ou infecções causadas por espécies de *Staphylococcus* e *Pseudomonas*.

Citocromo P450

A ciprofloxacina inibe o CYP1A2 e, portanto, pode causar aumento da concentração sérica de substâncias metabolizadas por esta enzima administradas concomitantemente (por exemplo, teofilina, clozapina, olanzapina, ropinirol, tizanidina, duloxetina, agomelatina). A coadministração de ciprofloxacina e tizanidina é contraindicada. Assim, os doentes a tomar estas substâncias concomitantemente com ciprofloxacina devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais clínicos de sobredosagem, podendo ser necessária a determinação das concentrações séricas (por exemplo, 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 actividade *in vitro* da ciprofloxacina contra o *Mycobacterium tuberculosis* pode dar resultados de testes bacteriológicos falsos negativos em amostras de pacientes que estão actualmente tomando ciprofloxacina.

Distúrbios da visão

Se a visão ficar prejudicada ou se houver algum efeito nos olhos, um oftalmologista deve ser consultado imediatamente.

4.5 Interações medicamentos e outras formas de interação

Efeitos de outros produtos sobre a ciprofloxacina

Drogas conhecidas por prolongar o intervalo QT

A ciprofloxacina, tal como outras fluoroquinolonas, deve ser utilizada com precaução em doentes a tomar medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe IA ou III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver secção 4.4).

Formação de Complexo de Quelação

A administração simultânea de ciprofloxacina (oral) e medicamentos contendo catiões multivalentes e suplementos minerais (por exemplo, cálcio, magnésio, alumínio, ferro), ligantes de fosfato poliméricos (por exemplo, sevelâmero ou carbonato de lantânio), sucralfato ou antiácidos e medicamentos altamente tamponados (por exemplo, didanosina comprimidos) contendo magnésio, alumínio ou cálcio reduz a absorção da ciprofloxacina. Consequentemente, a ciprofloxacina deve ser administrada 1 a 2 horas antes ou pelo menos 4 horas após a preparação.

A restrição não se aplica aos antiácidos pertencentes à classe dos bloqueadores dos receptores H₂.

Alimentos e lacticínios

O cálcio dietético como parte de uma refeição não afecta significativamente a absorção. No entanto, a administração concomitante de produtos lácteos ou bebidas enriquecidas com minerais (por exemplo, leite, iogurte, sumo de laranja enriquecido com cálcio) com ciprofloxacina deve ser evitada porque a absorção de ciprofloxacina pode ser reduzida.

Probenecida

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

Metoclopramida

A metoclopramida acelera a absorção da ciprofloxacina (oral), resultando em um tempo mais curto para atingir as concentrações plasmáticas máximas. Nenhum efeito foi observado na biodisponibilidade da ciprofloxacina.

Omeprazol

A administração concomitante de medicamentos contendo ciprofloxacina e omeprazol resulta numa ligeira redução da C_{max} e da AUC da ciprofloxacina.

Efeitos da ciprofloxacina sobre outros medicamentos:

Tizanidina

A tizanidina não deve ser administrada juntamente com ciprofloxacina (ver secção 4.3). Em um estudo clínico com indivíduos saudáveis, houve um aumento na concentração sérica de tizanidina (aumento da C_{max} : 7 vezes, intervalo: 4 a 21 vezes; aumento da AUC: 10 vezes, intervalo: 6 a 24 vezes) quando administrado concomitantemente com ciprofloxacina. O aumento da concentração sérica de tizanidina está associado a um efeito hipotensor e sedativo potencializado.

Metotrexato

O transporte tubular renal de metotrexato pode ser inibido pela administração concomitante de ciprofloxacina, potencialmente levando a níveis plasmáticos aumentados de metotrexato e aumento do risco de reacções tóxicas associadas ao metotrexato. A utilização concomitante não é recomendada (ver secção 4.4).

Teofilina

A administração concomitante de ciprofloxacina e teofilina pode causar um aumento indesejável na concentração sérica de teofilina. Isso pode levar a efeitos colaterais induzidos

pela teofilina que raramente podem ser fatais. Durante a associação, as concentrações séricas de teofilina devem ser verificadas e a dose de teofilina reduzida conforme necessário (ver secção 4.4).

Outros derivados de xantina

Na administração concomitante de ciprofloxacina e cafeína ou pentoxifilina (oxpentifilina), foram relatadas concentrações séricas elevadas desses derivados de xantina.

Fenitoína

A administração simultânea de ciprofloxacina e fenitoína pode resultar em níveis séricos aumentados ou reduzidos de fenitoína, de modo que o monitoramento dos níveis do fármaco é recomendado.

Ciclosporina

Foi observado um aumento transitório na concentração de creatinina sérica quando medicamentos contendo ciprofloxacina e ciclosporina foram administrados simultaneamente. Portanto, frequentemente (duas vezes por semana) é necessário controlar as concentrações de creatinina sérica nestes pacientes.

Antagonistas da vitamina K

A administração simultânea de ciprofloxacina com um antagonista da vitamina K pode aumentar seus efeitos anticoagulantes. O risco pode variar com a infecção subjacente, idade e estado geral do paciente, de modo que a contribuição da ciprofloxacina para o aumento do INR (razão normalizada internacional) é difícil de avaliar. O INR deve ser monitorado frequentemente durante e logo após a coadministração de ciprofloxacina com um antagonista da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocumarol, fenprocumon ou fluindiona).

Duloxetina

Em estudos clínicos, foi demonstrado que o uso concomitante de duloxetina com fortes inibidores da isoenzima CYP450 1A2, como a fluvoxamina, pode resultar em aumento da

AUC e C_{max} da duloxetina. Embora não estejam disponíveis dados clínicos sobre uma possível interação com ciprofloxacina, podem esperar-se efeitos semelhantes com a administração concomitante (ver secção 4.4).

Ropinirol

Foi demonstrado em um estudo clínico que o uso concomitante de ropinirol com ciprofloxacina, um inibidor moderado da isoenzima CYP450 1A2, resulta em um aumento da C_{max} e da AUC do ropinirol em 60% e 84%, respectivamente. Recomenda-se a monitorização dos efeitos secundários relacionados com o ropinirol e o ajuste da dose conforme apropriado durante e logo após a coadministração com ciprofloxacina (ver secção 4.4).

Lidocaína

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

Clozapina

Após a administração concomitante de 250 mg de ciprofloxacina com clozapina por 7 dias, as concentrações séricas de clozapina e N-desmetilclozapina aumentaram 29% e 31%, respectivamente. Aconselha-se vigilância clínica e ajuste adequado da dose de clozapina durante e logo após a coadministração 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. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever ciprofloxacina concomitantemente com sildenafil, levando em consideração os riscos e benefícios.

Agomelatina

Em estudos clínicos, foi demonstrado que a fluvoxamina, como um forte inibidor da isoenzima CYP450 1A2, inibe marcadamente o metabolismo da agomelatina, resultando em um aumento de 60 vezes na exposição à agomelatina. Embora não existam dados clínicos disponíveis para uma possível interação com ciprofloxacina, um inibidor moderado do CYP450 1A2, efeitos semelhantes podem ser esperados com a administração concomitante ('Citocromo P450' na secção 'Advertências e precauções especiais de uso').

Zolpidem

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

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Os dados disponíveis sobre a administração de ciprofloxacina a mulheres grávidas não indicam malformações ou toxicidade fetal/neonatal da ciprofloxacina. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos directos ou indirectos em relação à toxicidade reprodutiva. Em animais juvenis e pré-natais expostos a quinolonas, foram observados efeitos na cartilagem imatura, portanto, não se pode excluir que o medicamento possa causar danos à cartilagem articular no organismo humano imaturo/feto (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de ciprofloxacina durante a gravidez.

Amamentação

A ciprofloxacina é excretada no leite materno. Devido ao risco potencial 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 afectar o tempo de reacção. Assim, a capacidade de dirigir ou operar máquinas pode ser prejudicada.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas (RAMs) mais frequentemente notificadas são náuseas e diarreia.

As RAMs derivadas de estudos clínicos e vigilância pós-comercialização com ciprofloxacina (terapia oral, intravenosa e sequencial) classificadas por categorias de frequência estão listadas abaixo. A análise de frequência leva em consideração os dados da administração oral e intravenosa de ciprofloxacina.

Classe de Sistema de Órgãos	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito raro $< 1/10.000$	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e Infestações		Superinfecções micóticas			
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitose Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitose Pancitopenia (ameaça à vida) Depressão da medula óssea (com risco de vida)	
Distúrbios do sistema imunológico			Reacção alérgica Edema alérgico/angioedema	Reacção anafilática Choque anafilático (com risco de vida) (consulte a secção 4.4) Doença do soro como reacção	
Distúrbios endócrinos					Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)
Distúrbios do Metabolismo e Nutrição		Diminuição do apetite	Hiperglicemia Hipoglicemia (ver secção 4.4)		Coma hipoglicêmico (ver secção 4.4)
Distúrbios psiquiátricos*		Hiperactividade / agitação psicomotora	Confusão e desorientação Reacção de ansiedade Sonhos anormais Depressão (potencialmente culminando em pensamentos suicidas ou	Reacções psicóticas (potencialmente culminando em pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio e suicídio consumado) (ver secção 4.4)	Mania, hipomania

			tentativas de suicídio e suicídio consumado) (ver secção 4.4) Alucinação		
Distúrbios do Sistema Nervoso*		Dor de cabeça Tontura Distúrbios do sono Distúrbios do paladar	Par e Disestesia Hipoestesia Tremor Convulsões (incluindo status epilepticus ver secção 4.4) Vertigem	Enxaqueca Coordenação perturbada Perturbação da marcha Distúrbios do nervo olfativo Hipertensão intracraniana e pseudotumor cerebral	Neuropatia periférica e polineuropatia (ver secção 4.4)
Distúrbios oculares*			Distúrbios visuais	Distorções de cores visuais	
Distúrbios do ouvido e do labirinto*			Zumbido Perda Auditiva / Deficiência Auditiva		
Distúrbios cardíacos**			Taquicardia		Arritmia ventricular e <i>torsades de pointes</i> (notificadas predominantemente em doentes com factores de risco para prolongamento do intervalo QT) ECG QT prolongado (ver secção 4.4 e 4.9)
Distúrbios Vasculares**			Vasodilatação Hipotensão Síncope	Vasculite	
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais			Dispneia (incluindo condição asmática)		
Problemas gastrointestinais	Náusea Diarréia	Vômito Dores gastrointestinais e abdominais Dispepsia Flatulência	Diarreia associada a antibióticos incluindo colite pseudomembranosa (muito raramente com possível resultado fatal) (ver secção 4.4)	Pancreatite	

Distúrbios hepatobiliares		Aumento das transaminases Aumento da bilirrubina	Insuficiência hepática Icterícia colestática Hepatite	Necrose hepática (muito raramente progredindo para insuficiência hepática com risco de vida) (ver secção 4.4)	
Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos		Irritação na pele prurido Urticária	Reacções de fotossensibilidade (ver secção 4.4)	Petéquias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> (potencialmente fatal) Necrólise epidérmica tóxica (potencialmente fatal)	Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), VESTIR
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo*		Dor musculoesquelética (por exemplo, dor nas extremidades, dor nas costas, dor no peito) Artralgia	Mialgia Artrite Aumento do tônus muscular e cáibras	Fraqueza muscular Tendinite Ruptura do tendão (predominantemente tendão de Aquiles) (ver secção 4.4) Exacerbação dos sintomas de miastenia gravis (ver secção 4.4)	
Distúrbios Renais e Urinários		Insuficiência renal	Insuficiência renal Hematúria Cristalúria (ver secção 4.4) Nefrite tubulointersticial		
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração*		Astenia Febre	Edema Sudorese (hiperidrose)		
Investigações		Aumento da fosfatase alcalina no sangue	Aumento da amilase		Razão normalizada internacional aumentada (em pacientes tratados com antagonistas da vitamina K)

*Caso muito raro de reacções medicamentosas graves prolongadas (até meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis que afectam várias, às vezes múltiplas, classes de órgãos e sentidos (incluindo reacções como tendinite, arrebatamento de tendão, artralgia, dor nas extremidades, distúrbios da marcha, neuropatias associadas a parestesia, depressão, fadiga, comprometimento da memória, distúrbios do sono e comprometimento da audição, visão, paladar e olfacto) foram relatados em associação com o uso de quinolonas e fluoroquinolonas em alguns casos, independentemente de factores de risco pré-existentes. consulte a Secção 4.4).

** Foram notificados casos de aneurisma e dissecção da aorta, por vezes complicados por ruptura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/incompetência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes a receber fluoroquinolonas (ver secção 4.4).

Pacientes pediátricos

A incidência de artropatia, mencionada acima, refere-se a dados colectados em estudos com adultos. Em crianças, é notificada a ocorrência frequente de artropatia (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização dos medicamentos é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do Yellow Card Scheme em www.mhra.gov.uk/yellowcard ou procurem MHRA Yellow Card no Google Play ou Apple App Store.

4.9 Sobredosagem

Uma overdose de 12g foi relatada para levar a sintomas leves de toxicidade. Uma superdosagem aguda de 16 g foi relatada como causadora de insuficiência renal aguda.

Os sintomas de sobredosagem podem incluir tonturas, tremores, dores de cabeça, cansaço, convulsões, alucinações, confusão, desconforto abdominal, insuficiência renal e hepática, bem como cristalúria e hematúria. Toxicidade renal reversível foi relatada.

Além das medidas de emergência de rotina, por exemplo, esvaziamento ventricular seguido de carbono médico, recomenda-se monitorar a função renal, incluindo pH urinário e acidificar, se necessário, para prevenir cristalúria. Os pacientes devem ser mantidos bem hidratados.

Antiácidos contendo cálcio ou magnésio podem teoricamente reduzir a absorção de ciprofloxacina em superdosagem.

Apenas uma pequena quantidade de ciprofloxacina (<10%) é eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Em caso de sobredosagem, deve ser implementado tratamento sintomático. O monitoramento do ECG deve ser realizado, devido à possibilidade de prolongamento do intervalo QT.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fluoroquinolonas

Código ATC: J01M A02

Mecanismo de acção:

Como agente antibacteriano fluoroquinolonas, a acção bactericida da ciprofloxacina resulta da inibição tanto da topoisomerase tipo II (DNA-girase) quanto da topoisomerase IV, necessárias para a replicação, transcrição, reparo e recombinação do DNA bacteriano.

Relação PK/PD:

A eficácia depende principalmente da relação entre a concentração máxima no soro (C_{max}) e a concentração inibitória mínima (CIM) de ciprofloxacina para um patógeno bacteriano e a relação entre a área sob a curva (AUC) e a CIM.

Mecanismo de resistência:

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

A impermeabilidade e/ou os mecanismos de resistência da bomba de fluxo da substância activa podem ter um efeito variável na susceptibilidade às fluoroquinolonas, que depende das propriedades físico-químicas das várias substâncias activas dentro da classe e da afinidade dos sistemas de transporte para cada substância activa. Todos os mecanismos de resistência *in vitro* são comumente observados em isolados clínicos. Mecanismos de resistência que inactivam outros antibióticos, como barreiras de permeação (comuns em *Pseudomonas aeruginosa*) e mecanismos de fluxo podem afectar a susceptibilidade à ciprofloxacina.

Foi relatada resistência mediada por plasmídeos codificada por genes.

Espectro de actividade antibacteriana:

Os pontos de corte separam as cepas susceptíveis das cepas com susceptibilidade intermediária e as últimas das cepas resistentes:

Recomendações EUCAST

Microrganismos	Susceptível	Resistente
<i>Enterobactérias</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 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 > 0,06 mg/L
Pontos de interrupção não relacionados à espécie *	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

¹ *Staphylococcus spp.* - os pontos de corte para ciprofloxacina estão relacionados à terapia com altas doses.

* Os pontos de interrupção não relacionados à espécie foram determinados principalmente com base em dados de PK/PD e são independentes das distribuições de CIM de espécies específicas. Eles são para uso apenas para espécies que não receberam um ponto de interrupção específico para cada espécie e não para as espécies em que o teste de susceptibilidade não é recomendado.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas e informações locais sobre resistência são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. Conforme necessário, deve-se procurar aconselhamento especializado quando a prevalência local de resistência for tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções seja questionável.

Agrupamentos de espécies relevantes de acordo com a susceptibilidade à ciprofloxacina (para espécies de *Streptococcus* ver secção 4.4)

ESPÉCIES COMUMENTE SENSÍVEIS
<u>Microrganismos Gram-positivos Aeróbios</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)

Microrganismos Gram-negativos Aeróbios

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae**

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

Salmonella spp. *

Shigella spp. *

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Microrganismos anaeróbios

Mobiluncus

Outros microrganismos

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

ESPÉCIES PARA AS QUAIS A RESISTÊNCIA ADQUIRIDA PODE SER UM PROBLEMA

Microrganismos Gram-positivos Aeróbios

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp. *(2)

Microrganismos Gram-negativos Aeróbios

Acinetobacter baumannii +

Burkholderia cepacia + *

Campylobacter spp. + *

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providência spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Microrganismos anaeróbios

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

ORGANISMOS INERENTEMENTE RESISTENTES

Microrganismos Gram-positivos Aeróbios

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Microrganismos Gram-negativos Aeróbios

Stenotrophomonas maltophilia

Microrganismos anaeróbios

Exceto conforme listado acima

Outros microrganismos

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealitycum

* A eficácia clínica foi demonstrada para isolados susceptíveis em indicações clínicas aprovadas

+ Taxa de resistência $\geq 50\%$ em um ou mais países da UE

(\$): Susceptibilidade intermediária natural na ausência de mecanismo de resistência adquirido

(1): Estudos têm sido realizados em infecções de animais experimentais devido à inalação de esporos de *Bacillus anthracis*; esses estudos revelam que os antibióticos iniciados precocemente após a exposição evitam a ocorrência da doença se o tratamento for composto pela diminuição do número de esporos no organismo sob a dose infectante. A utilização recomendada em seres humanos baseia-se principalmente na susceptibilidade *in vitro* e em dados experimentais em animais juntamente com dados humanos limitados. A duração do tratamento de dois meses em adultos com ciprofloxacina oral administrada na dose seguinte, 500 mg duas vezes ao dia, é considerada eficaz para prevenir a infecção por antrax em humanos. O médico assistente deve consultar os documentos de consenso nacionais e/ou internacionais sobre o tratamento do antrax.

(2): *S. aureus* resistente à meticilina expressa muito comumente co-resistência às fluoroquinolonas. A taxa de resistência à meticilina é em torno de 20 a 50% entre todas as espécies *estafilocócicas* e geralmente é maior em isolados nosocomiais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de doses únicas de 250 mg, 500 mg e 750 mg de comprimidos de ciprofloxacina, a ciprofloxacina é absorvida rápida e extensivamente, principalmente no intestino delgado, atingindo concentrações séricas máximas 1-2 horas depois.

Doses únicas de 100-750 mg produziram concentrações séricas máximas dependentes da dose (C_{max}) entre 0,56 e 3,7 mg/L. A concentração sérica aumenta proporcionalmente com doses até 1000 mg.

A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 70 – 80%.

Uma dose oral de 500 mg administrada a cada 12 horas mostrou produzir uma área sob a curva de concentração sérica-tempo (AUC) equivalente àquela produzida por uma infusão intravenosa de 400 mg de ciprofloxacina administrada durante 60 minutos a cada 12 horas.

Distribuição

A ligação proteica da ciprofloxacina é baixa (20-30%). A ciprofloxacina está presente no plasma principalmente na forma não ionizada e tem um grande volume de distribuição no estado de equilíbrio de 2 – 3 L/kg de peso corporal. A ciprofloxacina atinge altas concentrações em uma variedade de tecidos, como pulmão (líquido epitelial, macrófagos alveolares, tecido de biópsia), seios da face, lesões inflamadas (líquido de bolhas de cantáridas) e trato urogenital (urina, próstata, endométrio), onde as concentrações totais excedem as de concentrações plasmáticas são atingidas.

Biotransformação

Foram relatadas baixas concentrações de quatro metabólitos, os quais foram identificados como: desetilenociprofloxacino (M 1), sulfociprofloxacino (M 2), oxociprofloxacino (M 3) e formilciprofloxacino (M 4). Os metabólitos exibem actividade antimicrobiana *in vitro*, mas em menor grau do que o composto original. A ciprofloxacina é conhecida por ser um inibidor moderado das isoenzimas CYP 450 1A2.

Eliminação

A ciprofloxacina é amplamente excretada inalterada tanto por via renal como, em menor extensão, por via fecal. A meia-vida de eliminação sérica em indivíduos com função renal normal é de aproximadamente 4 a 7 horas.

Excreção de ciprofloxacina (% da dose)	Administração oral	
	Urina	Fezes
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metabólitos (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

A depuração renal está entre 180-300 mL/kg/h e a depuração corporal total está entre 480-600 mL/kg/h. A ciprofloxacina sofre filtração glomerular e secreção tubular. A função renal gravemente comprometida leva a um aumento da meia-vida da ciprofloxacina em até 12 h.

A depuração não renal da ciprofloxacina deve-se principalmente à secreção e metabolismo trans-intestinal activo. 1% da dose é excretada por via biliar. A ciprofloxacina está presente na bile em altas concentrações.

Pacientes pediátricos

Os dados farmacocinéticos em pacientes pediátricos são limitados.

Num estudo em crianças, a C_{max} e a AUC não foram dependentes da idade (acima de um ano de idade). Não foi observado nenhum aumento notável na C_{max} e na AUC após a administração de doses múltiplas (10 mg/kg três vezes ao dia).

Em 10 crianças com sepse grave, a C_{max} foi de 6,1 mg/L (intervalo de 4,6-8,3 mg/L) após uma infusão intravenosa de 1 hora de 10 mg/kg em crianças com menos de 1 ano em comparação com 7,2 mg/L (intervalo de 4,7 -11,8 mg/L) para crianças entre 1 e 5 anos de idade. Os valores de AUC foram 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) nas respectivas faixas etárias.

Esses valores estão dentro da faixa relatada para adultos em doses terapêuticas. Com base na análise farmacocinética populacional de pacientes pediátricos com várias infecções, a

meia-vida média prevista em crianças é de aproximadamente 4-5 horas e a biodisponibilidade da suspensão oral varia de 50 a 80%.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogênico ou toxicidade reprodutiva. Como várias outras quinolonas, a ciprofloxacina é fototóxica em animais em níveis de exposição clinicamente relevantes. Os dados sobre fotomutagenicidade/fotocarcinogenicidade mostram um fraco efeito fotomutagênico ou fototumorigênico da ciprofloxacina *in vitro* e em experimentos com animais. Este efeito foi comparável ao de outros inibidores de girase.

Tolerabilidade articular :

Conforme relatado para outros inibidores da girase, a ciprofloxacina causa danos às grandes articulações de sustentação de peso em animais imaturos. A extensão do dano da cartilagem varia de acordo com a idade, espécie e dose; o dano pode ser reduzido tirando o peso das articulações. Estudos com animais maduros (rato, cão) não revelaram evidências de lesões na cartilagem. Em um estudo em cães jovens, a ciprofloxacina causou alterações articulares graves em doses terapêuticas após duas semanas de tratamento, que ainda foram observadas após 5 meses.

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista de excipientes

Celulose Microcristalina BP

Amido de Milho BP

Amido de Milho BP (Para compensar LOD)

Amido de Milho BP [Para preparação da pasta]

Glicolato de Amido de Sódio (Tipo A) BP

Sílica Coloidal Anidra BP

Sílica Coloidal Anidra BP

Glicolato de Amido de Sódio (Tipo A) BP

Estearato de Magnésio BP

Instacoat universal Branco [A05R03281]

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

6.3. Prazo de validade

36 meses

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar em local fresco e seco e a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade. Mantenha fora do alcance das crianças

6.5. Natureza e conteúdo de recipiente

Os comprimidos de Ciprofloxacina 500 mg são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 comprimidos e em blisters de 10 comprimidos, embalados numa caixinha contendo 10 blisters.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Segundo a lei local aplicável e procedimento operacional padrão do fabricante

7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

Fabricado por:

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

4448

9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado

04 de Abril de 2016

10. Data da revisão do texto