

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

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

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml solução para perfusão  
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml solução para perfusão  
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml solução para perfusão

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

Cada ml de solução para perfusão contém 2 mg de ciprofloxacina (como hidrogenossulfato)

50 ml de solução contém 100 mg de ciprofloxacina  
100 ml de solução contém 200 mg de ciprofloxacina  
200 ml de solução contém 400 mg de ciprofloxacina

Excipientes com efeito conhecido: Sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução para perfusão  
Solução incolor e límpida.  
pH da solução: 4,0 a 4,9.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Ciprofloxacina Kabi está indicada no tratamento das seguintes infecções (consultar as secções 4.4 e 5.1). Deve ser dada especial atenção à informação disponível sobre resistência à ciprofloxacina antes de iniciar a terapia.

Devem ser consideradas as orientações oficiais quanto à utilização adequada de agentes antibacterianos.

#### Adultos

- Infeções do trato respiratório inferior causadas por bactérias Gram-negativo
  - exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crónica. Na exacerbação da doença obstrutiva crónica, a Ciprofloxacina deve ser utilizada apenas quando é considerado inadequado utilizar outros agentes antibacterianos que são comumente recomendados para o tratamento destas infecções.
    - infecções broncopulmonares na fibrose quística ou na bronquiectasia
    - pneumonia
- Otite média supurativa crónica
- Exacerbação aguda da sinusite crónica, especialmente se for causada por bactérias Gram-negativo
- Infeções do trato urinário
  - Pielonefrite aguda
  - Pielonefrite complicada
  - Prostatite bacteriana
- Infeções do trato genital
  - Epidídimos-órquide, incluindo casos devidos a *Neisseria gonorrhoeae* suscetível

- Doença inflamatória pélvica, incluindo casos devidos a *Neisseria gonorrhoeae* suscetível
  - Infeções do trato gastrointestinal (ex. diarreia do viajante)
  - Infeções intra-abdominais
  - Infeções da pele e dos tecidos moles causadas por bactérias Gram-negativas
  - Otite externa maligna
  - Infeções dos ossos e articulações
  - Antraz por inalação (profilaxia pós-exposição e tratamento curativo)
- A ciprofloxacina pode ser utilizada na gestão de doentes neutropénicos com febre que se suspeita ser devida a uma infecção bacteriana.

#### Crianças e adolescentes

- Infeções broncopulmonares devidas a *Pseudomonas aeruginosa* em doentes com fibrose quística
- Infeções do trato urinário complicadas e pielonefrite aguda
- Antraz por inalação (profilaxia pós-exposição e tratamento curativo)

Ciprofloxacina poderá também ser utilizada para tratar infecções graves em crianças e adolescentes quando tal 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 (ver secções 4.4 e 5.1).

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

### Posologia

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

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

Após o início do tratamento por via intravenosa, o tratamento pode ser mudado para via oral com comprimidos ou suspensão, se clinicamente indicado por prescrição médica. O tratamento IV deve ser seguido da via oral tão cedo quanto o possível.

Em casos graves ou se o doente não puder tomar comprimidos (ex. doentes sob nutrição entérica), recomenda-se iniciar a terapia com ciprofloxacina intravenosa até ser possível mudar para administração oral.

O tratamento de infecções causadas por determinadas bactérias (ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou *Staphylococci*) poderá requerer doses mais elevadas de ciprofloxacina e coadministração com outros agentes antibacterianos adequados.

O tratamento de algumas infecções (ex. doença inflamatória pélvica, infecções intra-abdominais, infecções em doentes neutropénicos e infecções de ossos e articulações) poderá requerer coadministração com outros agentes antibacterianos adequados, dependendo dos agentes patogénicos envolvidos.

Adultos

Indicações	Dose diária em mg	Duração total do tratamento (incluindo alteração para administração oral logo que possível)
Infeções do trato respiratório inferior	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia	7 a 14 dias
Infeções do trato respiratório superior	Exacerbação aguda de sinusite crónica	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia
	Otite média supurativa crónica	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia
	Otite externa maligna	400 mg três vezes ao dia
Infeções do trato urinário	Pielonefrite aguda e complicada	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia
	Prostatite bacteriana	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia
Infeções do trato genital	Epidídimo-orquite e doenças inflamatórias pélvicas incluindo casos devidos a <i>Neisseria gonorrhoeae</i> suscetível	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia
Infeções do trato gastrointestinal e infecções intra-abdominais	Diarreia causada por agentes patogénicos bacterianos incluindo <i>Shigella</i> spp. que não <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1 e tratamento empírico da diarréia grave do viajante	400 mg duas vezes ao dia
	Diarreia causada por <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	400 mg duas vezes ao dia
	Diarreia causada por <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg duas vezes ao dia
	Febre tifoide	400 mg duas vezes ao dia
	Infeções intra-abdominais por bactérias Gram-negativo	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia

<b>Indicações</b>	<b>Dose diária em mg</b>	<b>Duração total do tratamento (incluindo alteração para administração oral logo que possível)</b>
Infecções da pele e tecidos moles causadas por bactérias Gram-negativas	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia	7 a 14 dias
Infecções dos ossos e articulações	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia	máx. de 3 meses
Doentes neutropénicos com febre que é suspeita de ser devida a infecção bacteriana A ciprofloxacina deve ser coadministrada com agente(s) antibacteriano(s) adequado(s) de acordo com as orientações oficiais	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia	A terapia deve ser continuada durante todo o período de neutropenia
Profilaxia e tratamento curativo de antraz pós-exposição por inalação para pessoas necessitando tratamento parentérico A administração do fármaco deve ser iniciada tão cedo quanto o possível após a suspeita ou confirmação da exposição.	400 mg duas vezes ao dia	60 dias desde a confirmação da exposição a <i>Bacillus anthracis</i>

População pediátrica

<b>Indicação</b>	<b>Dose diária em mg</b>	<b>Duração total do tratamento (incluindo mudança para administração oral logo que possível)</b>
Infecções broncopulmonares devido a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em doentes com fibrose quística	10 mg/kg de peso corporal três vezes por dia com um máximo de 400 mg por dose	10 a 14 dias
Infecções do trato urinário complicadas e pielonefrite aguda	6 mg/kg de peso corporal três vezes por dia até 10 mg/kg de peso corporal três vezes por dia com um máximo de 400 mg por dose	10 a 21 dias
Profilaxia e tratamento curativo de antraz pós-exposição por inalação para pessoas que necessitem tratamento parentérico A administração do fármaco deve ser iniciada tão cedo quanto o possível após a suspeita ou confirmação da exposição.	10 mg/kg de peso corporal duas vezes por dia até 15 mg/kg de peso corporal duas vezes por dia com um máximo de 400 mg por dose	60 dias desde a confirmação da exposição a <i>Bacillus anthracis</i>
Outras infecções graves	10 mg/kg de peso corporal três vezes com um máximo de 400 mg por dose	De acordo com o tipo de infecção

## Pessoas idosas

As pessoas idosas devem receber uma dose selecionada de acordo com a gravidade da infecção e com a taxa de depuração da creatinina do doente.

## Compromisso renal e hepático

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

Taxa de Depuração da Creatinina [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Creatinina sérica [μmol/l]	Dose Intravenosa [mg]
> 60	< 124	Ver posologia usual
30-60	124 a 168	200-400 mg a cada 12 h
< 30	> 169	200-400 mg a cada 24 h
Doentes em hemodiálise	> 169	200-400 mg a cada 24 h (após diálise)
Doentes em diálise peritoneal	> 169	200-400 mg a cada 24 h

Em doentes com compromisso da função hepática não é necessário ajuste da dose.

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

## Modo de administração

Ciprofloxacin Kabi deve ser inspecionada visualmente antes da utilização. Não deve ser utilizada se estiver turva.

Ciprofloxacin deve ser administrada por perfusão intravenosa. Para as crianças, a duração da perfusão é de 60 minutos.

Nos doentes adultos, o tempo de perfusão é de 60 minutos para Ciprofloxacin Kabi 400 mg e 30 minutos para Ciprofloxacin Kabi 200 mg. A perfusão lenta numa veia de grande calibre irá minimizar o desconforto do doente e reduzir o risco de irritação venosa.

A solução para perfusão pode ser perfundida tanto diretamente como após mistura com outras soluções para perfusão compatíveis (ver secção 6.6).

## **4.3 Contraindicações**

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

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

O uso de ciprofloxacin deverá ser evitado em doentes que tenham tido reações adversas graves no passado ao utilizar medicamentos que contêm quinolona ou fluoroquinolona (ver secção 4.8). O tratamento destes doentes com ciprofloxacin só deverá ser iniciado na ausência de opções de tratamento alternativas e após uma avaliação cuidadosa do benefício/risco (ver também secção 4.3).

### Reações adversas medicamentosas graves, prolongadas, incapacitantes e potencialmente irreversíveis

Foram notificados casos muito raros de reações adversas medicamentosas graves prolongadas (que persistem meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis que afetam sistemas de órgãos diferentes, por vezes múltiplos (musculoesquelético, nervoso, psiquiátrico e sensorial) em doentes tratados quinolonas e fluoroquinolonas, independentemente da sua idade e de fatores de risco preexistentes. A ciprofloxacin deve ser descontinuada imediatamente aos primeiros sinais ou sintomas

de qualquer reação adversa grave e os doentes deverão ser aconselhados a contactar o seu médico para aconselhamento.

#### Doentes com *mistenia gravis*

Ciprofloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes com *mistenia gravis* porque os sintomas podem ser exacerbados (ver secção 4.8).

#### Aneurisma e dissecção da aorta, e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca

Estudos epidemiológicos têm evidenciado um aumento do risco de aneurisma aórtico e dissecção aórtica, particularmente nos doentes idosos, e de regurgitação da válvula mitral e aórtica após a administração de fluoroquinolonas. 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 4.8).

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 dissecção aórtica pré-existentes ou doença congénita 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 e dissecção da aorta e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (p. ex., doenças do tecido conjuntivo, tais como Síndrome de Marfan ou síndrome de Ehlers-, doença de Behçet, hipertensão, artrite reumatoide) ou adicionalmente
- para aneurisma e dissecção 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 infeciosa).

O risco de aneurisma e dissecção 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.

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

A ciprofloxacina em monoterapia não é adequada para tratamento de infeções graves e infeções que possam ser devidas a agentes patogénicos Gram-positivos ou anaeróbicos. Nessas infeções, a ciprofloxacina tem de ser coadministrada com outros agentes antibacterianos apropriados.

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

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

#### Infeções do trato genital

Epidídimo-orquite e doenças inflamatórias pélvicas podem ser causadas por isolados de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. Para a epidídimo-orquite e doença inflamatória pélvica, a Ciprofloxacina empírica apenas deve ser considerada em combinação com outro agente antibacteriano apropriado (ex. uma cefalosporina), a não ser que se possa excluir a *Neisseria gonorrhoeae* resistente a ciprofloxacina. Se não ocorrer melhoria clínica após 3 dias de tratamento, a terapêutica deve ser reconsiderada.

### Infeções do trato urinário

A resistência às fluoroquinolonas da *Escherichia coli* – o patogénio mais frequentemente envolvido em infeções do trato urinário – varia dentro da União Europeia. Os prescritores são aconselhados a ter em consideração a prevalência local da resistência da *Escherichia coli* às fluoroquinolonas.

### 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 linha de conta informação sobre resistência à ciprofloxacina em agentes patogénicos relevantes nos países visitados.

### Infeções dos ossos e articulações

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

### Antraz por inalação

A utilização em humanos é baseada nos dados de sensibilidade *in vitro* e nos dados experimentais em animais conjuntamente com dados limitados em humanos. Os clínicos devem seguir os documentos consensuais nacionais e/ou internacionais, referentes ao tratamento do antraz.

### Afeções oculares

Se tiver perturbações na visão ou quaisquer efeitos sobre os olhos forem observados, deve ser consultado um oftalmologista imediatamente.

### População pediátrica

A utilização de ciprofloxacina em crianças e adolescentes deve seguir as orientações 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 aleatório, duplamente cego, 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 follow-up foi de 9,0% e 5,7%, respectivamente. 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 (ver secção 4.8)

### Infeções broncopulmonares na fibrose quística

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

### Infeções do trato urinário complicadas e pielonefrite

Deve considerar-se o tratamento com ciprofloxacina de infeções do trato urinário quando outros tratamentos não possam ser usados, e deve ser fundamentado em resultados da documentação microbiológica.

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

### Outras infeções graves específicas

Outras infeções graves de acordo com as orientações oficiais, ou após cuidadosa avaliação do benefício-risco quando outros tratamentos não possam ser usados, ou após falha da terapêutica convencional e quando a documentação microbiológica possa 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 anafilatoïdes, após uma dose única (ver secção 4.8) e podem ser ameaçadoras da vida. Se tais reações ocorrerem, a ciprofloxacina deve ser descontinuada e é requerido um tratamento médico adequado.

#### Tendinite e rutura de 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 benefício-risco, 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.

Poderá ocorrer tendinite e rutura de tendão (entre outros, mas especialmente, o tendão de Aquiles), por vezes bilateral, logo nas 48 horas após o início do tratamento com quinolonas e fluoroquinolonas e a sua ocorrência foi notificada até vários meses após a descontinuação do tratamento. O risco de tendinite e rutura de tendão é maior em doentes mais idosos, doentes com compromisso renal, doentes com transplantes de órgãos sólidos e doentes tratados concomitantemente com corticosteroides. Portanto, deve ser evitada a utilização concomitante de corticosteroides.

Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, edema doloroso, inflamação), deverá ser descontinuado o tratamento com ciprofloxacina e considerado um tratamento alternativo. O(s) membro(s) afetado(s) deverá(ão) ser devidamente tratado(s) (por exemplo, por imobilização). Não deverão ser utilizados corticosteroides se ocorrerem sinais de tendinopatia.

#### 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 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 das convulsões. Têm sido notificados casos de estados epiléticos. 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).

#### Reações psiquiátricas

Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de ciprofloxacina. Em casos raros, a depressão ou psicose podem progredir para ideações/pensamentos suicidas culminando em tentativa de suicídio ou suicídio consumado. Se ocorrerem tais casos, a ciprofloxacina deve ser interrompida.

#### Neuropatia periférica

Foram notificados casos de polineuropatia sensorial ou sensoriomotora que resultaram em parestesias, hipoestesias, disestesias ou fraqueza em doentes aos quais foram administradas quinolonas, incluindo fluoroquinolonas. Os doentes em tratamento com ciprofloxacina devem ser aconselhados a informar previamente o seu médico antes de continuar o tratamento no caso de desenvolverem sintomas de neuropatia tais como dor, sensação de ardor, formigueiro, adormecimento ou fraqueza de modo a prevenir o desenvolvimento de uma situação potencialmente irreversível (ver secção 4.8).

#### Cardiopatias

Deve ter-se precaução ao utilizar fluoroquinolonas, incluindo Ciprofloxacina, em doentes com fatores de risco conhecidos para o prolongamento do intervalo QT tais como, por exemplo:

- síndrome do intervalo QT longo congénito
- uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT (por ex. antiarrítmicos de Classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)

- perturbações do equilíbrio eletrolítico não corrigidas (ex. hipocaliemia, hipomagnesemia)
- doença cardíaca (ex. insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, bradicardia)

Pessoas idosas e mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolongam o intervalo QTc. Por esse motivo, deve-se ter precaução quando se utilizam fluoroquinolonas, incluindo a Ciprofloxacina, nestas populações.

(Ver secção 4.2 Pessoas idosas, secção 4.5, secção 4.8, secção 4.9)

#### Disglicemia

Tal como com outras quinolonas, foram notificados distúrbios na glucose sanguínea, incluindo hipoglicemia e hiperglycemia (ver secção 4.8), normalmente em doentes diabéticos que recebem tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral (por exemplo, glibenclamida) ou com insulina. Casos de coma hipoglicémico foram relatados. 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 perigo 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.

#### Sistema renal e urinário

Tem sido notificada a cristalúria relacionada com a administração da ciprofloxacina (ver secção 4.8). Os doentes a receber ciprofloxacina devem ser bem hidratados e deve ser evitada alcalinidade excessiva na urina.

#### Compromisso da função renal

Uma vez que a ciprofloxacina é extensamente excretada inalterada através da via renal, o ajuste de dose é necessário em doentes com compromisso da função renal tal como descrito na secção 4.2 para evitar um aumento nas reações adversas medicamentosas devido à acumulação de ciprofloxacina.

#### Sistema hepatobiliar

Foram notificados casos de necrose hepática e falência hepática com perigo 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 infecções nosocomiais e/ou infecções 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, administradas concomitantemente (ex. teofilina, clozapina, olanzapina, ropinirol, tizanidina, duloxetina, agomelatina). 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 (ex. de teofilina) (ver secção 4.5). A coadministração de ciprofloxacina e tizanidina está contraindicada.

### Metotrexato

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

### Interacção com testes

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

### Reacção no local de injecão

Têm sido descritas reacções locais após a administração intravenosa da ciprofloxacina. Estas reacções ocorrem mais frequentemente quando o tempo de perfusão é igual ou inferior a 30 minutos. Estas podem ser manifestadas como reacções locais da pele, que rapidamente desaparecem após a perfusão ter terminado. Não está contraindicada a administração intravenosa subsequente, a menos que se verifique recorrência ou agravamento das reacções.

### Aporte de NaCl

Este medicamento contém 347 mg de sódio por 100 ml, equivalente a 17% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

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

### Efeitos de outros medicamentos na ciprofloxacina:

#### Fármacos conhecidos por prolongarem o intervalo QT

A ciprofloxacina, à semelhança de outras fluoroquinolonas, deve ser usada com precaução em doentes a receber fármacos que prolongam o intervalo QT (por ex. antiarrítmicos Classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver secção 4.4).

#### 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 num menor período de tempo para atingir a concentração plasmática máxima. Não foi observado qualquer efeito na biodisponibilidade da ciprofloxacina.

#### Omeprazol

A administração concomitante de ciprofloxacina e medicamentos contendo omeprazol resulta numa ligeira diminuição da C<sub>máx</sub> da ciprofloxacina.

### Efeitos da ciprofloxacina noutras 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 da tizanidina (aumento da C<sub>máx</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 hipotensivo e sedativo potenciado.

#### Metotrexato

O transporte tubular renal de metotrexato pode ser inibido pela administração concomitante da ciprofloxacina conduzindo, potencialmente, a um aumento dos níveis plasmáticos do metotrexato e a um risco aumentado de reacções 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 indesejáveis induzidos pela teofilina, que podem raramente pôr a vida em perigo ou serem fatais. Durante a utilização concomitante, as concentrações séricas de teofilina devem ser monitorizadas e a dose de teofilina deve ser reduzida conforme necessário (ver secção 4.4).

### *Outros derivados da xantina*

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

### *Fenitoína*

A administração simultânea da ciprofloxacina e fenitoína pode resultar num aumento ou redução dos níveis séricos de fenitoína, pelo que se recomenda a monitorização dos níveis dos fármacos.

### *Ciclosporina*

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

### *Antagonistas da Vitamina K*

A administração simultânea de ciprofloxacina antagonistas da vitamina K pode aumentar os seus efeitos anticoagulantes.

O risco pode variar com a infecção subjacente, idade e estado geral do doente, pelo que a contribuição das fluoroquinolonas para o aumento no INR (índice normalizado internacional) é difícil de avaliar. Recomenda-se que o INR seja frequentemente monitorizado durante e imediatamente após a coadministração de ciprofloxacina com um antagonista da vitamina K (por ex. varfarina, acenocumarol, fenprocumon ou fluindiona).

### *Glibencamida*

Em casos específicos, a administração concomitante de medicamentos contendo ciprofloxacina e glibencamida pode intensificar a ação da glibencamida (hipoglicemia).

### *Duloxetina*

Em estudos clínicos, demonstrou-se que a utilização concomitante de duloxetina com inibidores fortes da isoenzima CYP450 1A2 tais como a fluvoxamina poderá resultar num aumento da AUC e da  $C_{\text{máx}}$  da duloxetina. Apesar de não estarem disponíveis dados clínicos sobre uma possível interação com a ciprofloxacina, podem ser esperados efeitos semelhantes na 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  $C_{\text{máx}}$  e AUC do ropinirol em 60% e 84%, respetivamente. É recomendado proceder à monitorização dos efeitos indesejáveis relacionados com o ropinirol e ao ajuste adequado da dose, durante e imediatamente após a coadministração com ciprofloxacina (ver secção 4.4).

### *Lidocaína*

Demonstrou-se em indivíduos saudáveis que a utilização concomitante de ciprofloxacina com medicamentos contendo lidocaína, um inibidor moderado da isoenzima CYP450 1A2, reduz a depuração da lidocaína intravenosa em 22%. Apesar do tratamento com lidocaína ser bem tolerado, pode ocorrer uma possível interação com efeitos adversos quando há administração concomitante com a 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 adequado da dose da clozapina durante e imediatamente após a coadministração com ciprofloxacina (ver secção 4.4).

#### Sildenafil

A AUC e C<sub>máx</sub> do sildenafil aumentaram duas vezes em indivíduos saudáveis após uma dose oral de 50 mg administrada concomitantemente com 500 mg de ciprofloxacina. Assim, deve-se ter cuidado ao prescrever ciprofloxacina concomitantemente com sildenafil tendo em consideração os riscos e os benefícios.

#### Agomelatina

Em ensaios clínicos, foi demonstrado que a fluvoxamina, como um inibidor forte da isoenzima CYP450 1A2, inibe marcadamente o metabolismo da agomelatina resultando num aumento de 60-vezes da exposição à agomelatina. Apesar de não estarem disponíveis dados clínicos sobre uma possível interação com a ciprofloxacina, um inibidor moderado da CYP450 1A2, podem ser esperados efeitos semelhantes no caso de administração concomitante (ver ‘Citocromo P450’ na secção 4.4).

#### Zolpidem

A coadministração de ciprofloxacina pode aumentar os valores séricos de zolpidem, a sua utilização concomitante não é recomendada.

### **4.6 Fertilidade, 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 secção 5.3).

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

#### Amamentação

A ciprofloxacina é excretada no leite humano. 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 (RAMs) mais frequentemente notificadas são náuseas, diarreia, vômitos, aumento transitório das transaminases, erupção cutânea, e reações no local de injeção e perfusão.

As RAMs obtidas de estudos clínicos e de vigilância pós-comercialização com Ciprofloxacina (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.

Classe de Sistema de Órgãos	Frequentes ≥ 1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000 a <1/100	Raros ≥ 1/10000 a < 1/1000	Muito raros < 1/10000	Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
<b>Infeções e infestações</b>		Superinfecções micóticas			
<b>Doenças do sangue e sistema linfático</b>		Eosinofilia	Leucopenia, Anemia, Neutropenia, Leucocitose, Trombocitopenia, Trombocitemia	Anemia hemolítica, agranulocitose (perigo de vida), 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 associada à diminuição da excreção de água e baixos níveis de sódio (SIADH)
<b>Doenças do metabolismo e nutrição</b>		Anorexia Diminuição do apetite	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, (culminando potencialmente em ideações/pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio e suicídio consumado) (ver secção 4.4) Alucinações	Reações psicóticas (culminando potencialmente em ideações/pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio e suicídio consumado) (ver secção 4.4)	Mania incluindo hipomania

Classe de Sistema de Órgãos	Frequentes ≥ 1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000 a <1/100	Raros ≥ 1/10000 a < 1/1000	Muito raros < 1/10000	Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
<b>Doenças do sistema nervoso*</b>		Cefaleias, Tonturas, Perturbações do sono, Alterações do paladar	Par- e Disestesia Hipoestesia Tremor Convulsões (incluindo estado epilético, ver secção 4.4) Vertigem	Enxaqueca, Coordenação alterada, Perturbações da marcha, Alterações do nervo olfativo, Hipertensão intracraniana e pseudotumor cerebral	Neuropatia periférica e polineuropatia (ver secção 4.4)
<b>Afeções oculares*</b>			Perturbações visuais (ex. diplopia)	Distorção visual das cores	
<b>Afeções do ouvido e do labirinto*</b>			Zumbidos, Perda de audição / Audição comprometida		
<b>Cardiopatias**</b>			Taquicardia		Aritmia ventricular, <i>torsades de pointes</i> (notificadas predominantemente em doentes com fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT), prolongamento QT no ECG (ver secção 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>	Náuseas Diarreia	Vómitos, Dores gastrointestinais e abdominais, Dispepsia, Flatulência	Colite associada a antibióticos (muito raramente com possível desfecho fatal) (ver secção 4.4)	Pancreatite	
<b>Afeções hepatobiliares</b>		Aumento das transaminases, Bilirrubina aumentada	Compromisso hepático, Icterícia colestática, Hepatite	Necrose hepática (muito raramente pode progredir para falência hepática com perigo de vida com possível desfecho fatal) (ver secção 4.4)	

Classe de Sistema de Órgãos	Frequentes ≥ 1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000 a <1/100	Raros ≥ 1/10000 a < 1/1000	Muito raros < 1/10000	Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea, Prurido, Urticária	Reações de fotossensibilidade (ver secção 4.4)	Petéquias, Eritema multiforme, Eritema nodoso, Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente com perigo de vida), Necrólise epidérmica tóxica (potencialmente com perigo de vida)	Pustulose exantematosas generalizada aguda (PEGA), Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS)
<b>Afeções músculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos*</b>		Dor musculoesquelética (ex. dor nas extremidades, dor lombar, dor no peito), Artralgia	Mialgia, Artrite, Aumento do tônus muscular e cãibras	Fraqueza muscular, Tendinite, Ruptura do tendão (predominante mente tendão de Aquiles) (ver secção 4.4), Exacerbação dos sintomas de <i>miastenia gravis</i> (ver secção 4.4)	
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Compromisso da função renal	Falência renal, Hematuria, Cristalúria (ver secção 4.4), Nefrite túbulo-intersticial		
<b>Perturbações gerais e alterações do local de administração*</b>	Reações no local de injeção e perfusão (apenas administração intravenosa)	Astenia, febre	Edema, Suores (hiperhidrose)		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Aumento na fosfatase alcalina sanguínea	Nível anormal de protrombina, Amilase aumentada		Aumento do INR ( <i>International Normalised Ratio</i> ) (em doentes tratados com antagonistas da vitamina K)

\*Foram notificados casos muito raros de reações adversas medicamentosas graves, prolongadas (que persistem meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis, que afetam várias, por vezes

múltiplas, classes de sistemas de órgãos e sentidos (incluindo reações como tendinite, rutura de tendão, artralgia, dor nas extremidades, perturbações da marcha, neuropatias associadas a parestesia e a nevralgia, fadiga, sintomas psiquiátricos (incluindo distúrbios do sono, ansiedade, ataques de pânico, depressão e ideação suicida), diminuição da memória e da concentração, e diminuição da 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).

Os seguintes efeitos indesejáveis têm uma categoria de frequência elevada nos subgrupos de doentes que recebem tratamento intravenoso ou sequencial (intravenoso a oral):

Frequentes	Vómitos, Aumento transitório nas transaminases, Erupção cutânea
Pouco frequentes	Trombocitopenia, Trombocitemia, Confusão e desorientação, Alucinações, Par- e disestesia, Convulsões, Vertigens, Perturbações visuais, Perda de audição, Taquicardia, Vasodilatação, Hipotensão, Diminuição transitória da função hepática, icterícia colestática, Falência renal, Edema.
Raros	Pancitopenia, Depressão da medula óssea, Choque anafilático, Reações psicóticas, Enxaqueca, Perturbações do nervo olfativo, Perturbações da audição, Compromisso da audição, Vasculite, Pancreatite, Necrose hepática, Petequias, Rutura do tendão.

#### População pediátrica

A incidência de artropatia (artralgia, artrite) 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**

Uma sobredosagem de 12 g tem sido descrita como podendo conduzir a sintomas ligeiros de toxicidade. Uma sobredosagem aguda de 16 g foi descrita como causadora de falência renal aguda.

#### Sintomas

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

#### Controlo

Para além das medidas de emergência de rotina, por exemplo esvaziamento ventricular seguido de carvão médico, recomenda-se a monitorização da função renal, incluindo pH e acidez da urina, se necessário, para prevenir cristalúria. Os antiácidos contendo cálcio ou magnésio teoricamente poderão reduzir a absorção de ciprofloxacina nas sobredosagens.

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

Caso ocorra sobredosagem, deve ser implementado tratamento sintomático. Deve ser realizada monitorização por ECG, devido à possibilidade do prolongamento do intervalo QT.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.10 - Quinolonas, código ATC: J01MA02

#### Modo de ação:

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

#### Efeitos farmacodinâmicos:

A eficácia depende sobretudo da relação entre a concentração máxima sérica ( $C_{\text{máx}}$ ) e a concentração mínima inibitória (CMI) da ciprofloxacina para um patogénio 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 multi-etapas 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 (frequentes 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:

#### Concentrações críticas clínicas EUCAST (V 7.1, válido a partir de 10-03-2017)

Microrganismos	Sensível	Resistente
<i>Enterobacteri</i> a	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp <sup>1</sup>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

<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 ≤ 0,5 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
Concentrações críticas não relacionadas com espécies*	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

1 As concentrações críticas são baseadas na terapêutica com doses elevadas (0,4 g x 3 i.v.).

\* As concentrações críticas aplicam-se apenas à utilização na profilaxia da doença meningocócica.

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e ao longo do tempo para espécies selecionadas e é desejável informação local sobre a resistência, particularmente no tratamento de infecções graves. Quando necessário, deve procurar-se 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.

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

<b>ESPÉCIES FREQUENTEMENTE SENSÍVEIS</b>
<u>Microrganismos Gram-positivos aeróbios</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Microrganismos Gram-negativos 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-negativos aeróbios</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> +
<i>Burkholderia cepacia</i> +*
<i>Campylobacter</i> spp. +*
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *

*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae* \*  
*Morganella morganii* \*  
*Neisseria gonorrhoeae* \*  
*Proteus mirabilis* \*  
*Proteus vulgaris* \*  
*Providencia* 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 como acima listado

**Outros microrganismos**

*Mycoplasma genitalium*  
*Ureaplasma urealyticum*

\* Foi demonstrada eficácia clínica nas condições clínicas aprovadas para isolados sensíveis.

+ Taxa de resistência ≥ 50% 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 *Bacillus anthracis*; 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 infeciosa. O uso recomendado em humanos é baseado primariamente em dados de sensibilidade *in-vitro* 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 eficaz na prevenção da infecção por antraz em humanos. O médico assistente deve considerar os documentos consensuais nacionais e/ou internacionais sobre o tratamento com antraz.
- (2): O *S. aureus* meticilino-resistente expressa muito frequentemente corresistência às fluoroquinolonas. A taxa de resistência à meticilina é cerca de 20 a 50% de entre todas as espécies estafilocócicas e é normalmente mais elevada em isolados nosocomiais

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Na sequência de perfusão intravenosa de ciprofloxacina, as concentrações séricas médias máximas foram atingidas no final do período de perfusão. A farmacocinética da ciprofloxacina evidenciou um comportamento linear no intervalo de dose até 400 mg administrados por via intravenosa.

A comparação dos parâmetros farmacocinéticos relativos a um regime posológico intravenoso de duas e de três vezes por dia, não evidenciou acumulação do fármaco relativamente à ciprofloxacina e seus metabolitos.

Uma perfusão intravenosa de 200 mg de ciprofloxacina com a duração de 60 minutos ou a administração oral de 250 mg de ciprofloxacina, ambas administradas a cada 12 horas, produziram uma área sob a curva de concentração sérica vs. tempo (AUC) equivalente.

Uma perfusão intravenosa de 400 mg de ciprofloxacina, durante 60 minutos, a cada 12 horas foi bioequivalente a uma dose oral de 500 mg administrada a cada 12 horas, relativamente à AUC.

A dose intravenosa de 400 mg, administrada durante 60 minutos, a cada 12 horas, produziu uma  $C_{\text{máx}}$  semelhante à observada com a dose oral de 750 mg.

Uma perfusão de 400 mg de ciprofloxacina, durante 60 minutos, administrada a cada 8 horas, é equivalente no que respeita à AUC ao regime de dose oral de 750 mg, administrado 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 (fluído epitelial, macrófagos alveolares, tecidos de biopsia), seios perinasais, lesões inflamatórias (fluído de vesículas provocadas por cantária), e trato urogenital (urina, próstata, endométrio) onde são atingidas concentrações totais excedendo as concentrações plasmáticas.

### Biotransformação

Foram referidas baixas concentrações de quatro metabolitos, os quais foram identificados como: desetilenociprofloxacina (M 1), sulfociprofloxacina (M 2), oxociprofloxacina (M 3) e formilciprofloxacina (M 4). 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 tanto por via renal como, em menor extensão, pelas fezes.

Excreção de ciprofloxacina (% da dose)		
	Administração intravenosa	
	Urina	Fezes
Ciprofloxacina	61,5	15,2
Metabolitos (M1-M4)	9,5	2,6

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 12h.

A depuração não-renal da ciprofloxacina é principalmente devida a secreção transintestinal ativa e metabolização.

1% da dose é excretada por via biliar. A ciprofloxacina está presente na bálsis em concentrações elevadas.

### População pediátrica

Os dados de farmacocinética nos doentes pediátricos são limitados.

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

Em 10 crianças com sepsis grave, a  $C_{\text{máx}}$  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 infecções, 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 perigos particulares em humanos com base em 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:**

Tal como foi 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 de acordo com a idade, a espécie e a 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**

Cloreto de sódio

Ácido sulfúrico

Hidróxido de sódio para ajuste de pH

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

A menos que a compatibilidade com outros medicamentos/soluções tenha sido confirmada, a solução para perfusão deve ser sempre administrada separadamente. Os sinais visuais de incompatibilidade são, p. ex., precipitação, turvação e descoloração. Verifica-se incompatibilidade com todos os medicamentos/soluções para perfusão que são física ou quimicamente instáveis ao pH das soluções (p. ex., penicilinas, soluções de heparina), especialmente em combinação com soluções ajustadas a um pH alcalino (pH das soluções de ciprofloxacina: 4,0 – 4,9).

### **6.3 Prazo de validade**

#### **Saco de poliolefina com invólucro protetor de alumínio (sacos freeflex)**

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml solução para perfusão, Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml e Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml solução para perfusão: 24 meses.

#### **Frascos de polietileno (KabiPac)**

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml solução para perfusão: 24 meses.

Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml e Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml solução para perfusão: 36 meses.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições antes de o utilizar são da responsabilidade do utilizador.

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

Não refrigerar ou congelar.

Manter o saco de perfusão no invólucro protetor até estar pronto a ser utilizado para proteger da luz.

Manter o frasco de perfusão na embalagem exterior até estar pronto a ser utilizado, para proteger da luz.

Para condições de conservação após a reconstituição do medicamento ver secção 6.3.

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

Saco flexível transparente de poliolefina com invólucro protetor de alumínio (sacos Freeflex) ou frascos de polietileno (KabiPac).

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml de Solução para perfusão:

Embalagens de: 1, 5, 10, 12, 20, 30 ou 40 sacos.

Embalagens de: 1, 5, 10, 12, 20, 25, 30 ou 40 frascos.

Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml de Solução para perfusão:

Embalagens de: 1, 5, 10, 12, 20, 30 ou 40 sacos.

Embalagens de: 1, 5, 10, 12, 20, 25, 30 ou 40 frascos.

Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml de Solução para perfusão:

Embalagens de: 1, 5, 10, 12, 20, 30 ou 40 sacos.

Embalagens de: 1, 5, 10, 12, 20, 30 ou 40 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Utilizar apenas soluções límpidas e recipientes não danificados.

Apenas para utilização única.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para ser utilizado imediatamente após o saco/frasco ser aberto.

Não prepare misturas em frascos de vidro.

A Ciprofloxacina Kabi é compatível com a solução de cloreto de sódio isotónica, solução de Ringer, solução de lactato de Ringer, solução de glucose 50 mg/ml (5%) ou 100 mg/ml (10%) e solução de glucose 50 mg/ml (5%) com 2,25 mg/ml (0,225%) ou 4,5 mg/ml (0,45%) de solução de cloreto de sódio. A compatibilidade destas soluções foi demonstrada nas diluições de 1+1 e 1+4, correspondendo as concentrações de ciprofloxacina de 0,4 a 1 mg/ml. A solução para perfusão deve ser sempre administrada separadamente, a menos que a compatibilidade seja demonstrada. (ver também secção 6.2).

A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente para detetar partículas e descoloração antes da administração. A solução reconstituída é límpida e incolor.

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

FRESENIUS KABI PHARMA PORTUGAL, Lda.

Zona Industrial do Lagedo  
3465-157 Santiago de Esteiro, Portugal

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

Número de Registo	Apresentação	Nome do medicamento
5728407	1 saco Freeflex x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5728415	5 sacos Freeflex x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5728423	10 sacos Freeflex x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5728431	12 sacos Freeflex x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5728621	20 sacos Freeflex x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5728639	30 sacos Freeflex x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5728647	40 sacos Freeflex x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5728449	1 saco Freeflex x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5728456	5 sacos Freeflex x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5728464	10 sacos Freeflex x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5728472	12 sacos Freeflex x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5728506	20 sacos Freeflex x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5728514	30 sacos Freeflex x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5728522	40 sacos Freeflex x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5728530	1 saco Freeflex x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml
5728548	5 sacos Freeflex x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml
5728555	10 sacos Freeflex x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml
5728563	12 sacos Freeflex x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml
5728571	20 sacos Freeflex x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml
5728605	30 sacos Freeflex x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml
5728613	40 sacos Freeflex x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml
5228648	1 frasco x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5228655	5 frascos x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5228663	10 frascos x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5228671	20 frascos x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5228705	25 frascos de 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5228713	30 frascos x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5228721	40 frascos x 50ml	Ciprofloxacina Kabi, 100mg/50ml
5228739	1 frasco x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5228747	5 frascos x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5228754	10 frascos x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5228762	20 frascos x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5228770	25 frascos x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5228804	30 frascos x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5228812	40 frascos x 100ml	Ciprofloxacina Kabi, 200mg/100ml
5228820	1 frasco x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml
5228838	5 frascos x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml
5228846	10 frascos x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml
5228853	20 frascos x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml
5228861	30 frascos x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml
5228879	40 frascos x 200ml	Ciprofloxacina Kabi, 400mg/200ml

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

Data da primeira autorização: 21/09/2006

Data da última renovação: 31/03/2017

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**