

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Quinox 2 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de 50 ml de solução para perfusão contém 100 mg de ciprofloxacina sob a forma de lactato de ciprofloxacina

Cada frasco de 100 ml de solução para perfusão contém 200 mg de ciprofloxacina sob a forma de lactato de ciprofloxacina

Cada frasco de 200 ml de solução para perfusão contém 400 mg de ciprofloxacina sob a forma de lactato de ciprofloxacina

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada frasco de 50 ml de solução para perfusão contém 7,7 mmol (177 mg) de sódio.

Cada frasco de 100 ml de solução para perfusão contém 15,4 mmol (354 mg) de sódio.

Cada frasco de 200 ml de solução para perfusão contém 30,8 mmol (708 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Quinox 2 mg/ml solução para perfusão está indicada para o tratamento das seguintes infecções (ver secções 4.4 e 5.1). Deve ser dada especial atenção à informação disponível sobre resistência à ciprofloxacina antes de iniciar a terapia.

Adultos

Infeções do trato respiratório inferior devidas a bactérias Gram-negativo:

- exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crónica. Na exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crónica, Quinox deve ser usado apenas quando é considerado inadequado o uso de outros agentes antibacterianos normalmente recomendados para o tratamento destas infecções.

- infeções broncopulmonares na fibrose cística ou na bronquiectasia

- pneumonia causada por bactérias Gram-negativo

Otite média supurativa crónica

Exacerbação aguda de sinusite crónica especialmente se for causada por bactérias Gram negativo

Cistite aguda não complicada. Na cistite aguda não complicada, Quinox deve ser usado apenas quando é considerado inadequado o uso de outros agentes antibacterianos normalmente recomendados para o tratamento destas infecções.

Pielonefrite aguda

Infeções do trato urinário complicadas

Prostatite bacteriana

Orqui-epididimite, incluindo casos devidos a Neisseria gonorrhoeae sensível

Doença inflamatória pélvica, incluindo casos devidos a Neisseria gonorrhoeae sensível

Quando se suspeite ou saiba que as infecções do trato genital supramencionadas são devidas a Neisseria gonorrhoeae, é particularmente importante obter informação local sobre a prevalência de resistência à ciprofloxacina e confirmar a sensibilidade com base em análises laboratoriais.

Infeções do trato gastrointestinal (ex. diarreia do viajante)

Infeções intra-abdominais

Infeções complicadas da pele e tecidos moles causadas por bactérias Gram-negativo

Otite externa maligna

Infeções dos ossos e articulações

Profilaxia de infecções em doentes neutropénicos

Exposição a 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 causadas por Pseudomonas aeruginosa em doentes com fibrose cística

Infeções do trato urinário complicadas e pielonefrite aguda

Exposição a antraz por inalação (profilaxia pós-exposição e tratamento curativo)

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

Devem ser consideradas as diretrizes oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dosagem é determinada pela indicação, pela gravidade e local da infecção, pela sensibilidade do(s) organismo(s) causador(es) à ciprofloxacina, 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) pode 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) pode requerer coadministração com outros agentes antibacterianos adequados, dependendo dos agentes patogénicos envolvidos.

Adultos

Indicações		Dose diária em mg	Duração total do tratamento (incluindo mudança para terapêutica oral assim 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	7 a 14 dias
	Otite média supurativa crónica	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia	7 a 14 dias
	Otite externa maligna	400 mg três vezes ao dia	28 dias até 3 meses
Infeções do trato urinário	Cistite aguda não complicada Pielonefrite aguda Infeções do trato urinário complicadas	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia	7 a 21 dias, podendo ser continuado para além de 21 dias em algumas circunstâncias específicas (tais como abcessos)
	Prostatite bacteriana	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia	2 a 4 semanas (aguda)
Infeções do trato genital	Orqui-epididimite e doenças inflamatórias pélvicas	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia	pelo menos 14 dias
Infeções do trato	Diarreia causada	400 mg duas vezes	1 dia

Indicações		Dose diária em mg	Duração total do tratamento (incluindo mudança para terapêutica oral assim que possível)
gastrointestinal e infecções intra-abdominais	por agentes patogénicos bacterianos incluindo Shigella spp. que não Shigella dysenteriae tipo 1 e tratamento empírico da diarréia grave do viajante	ao dia	
	Diarreia causada por Shigella dysenteriae tipo 1	400 mg duas vezes ao dia	5 dias
	Diarreia causada por Vibrio cholerae	400 mg duas vezes ao dia	3 dias
	Febre tifóide	400 mg duas vezes ao dia	7 dias
	Infecções intra-abdominais por bactérias Gram-negativo	400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia	5 a 14 dias
Infeções complicadas da pele e tecidos moles		400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia	7 a 14 dias
Infeções dos ossos e articulações		400 mg duas vezes ao dia até 400 mg três vezes ao dia	máx. de 3 meses
Tratamento ou profilaxia de infecções em doentes neutropénicos com febre que se suspeita ser devida a uma 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 que necessitem de tratamento parentérico.		400 mg duas vezes ao dia	60 dias desde a confirmação da exposição ao Bacillus anthracis

Indicações	Dose diária em mg	Duração total do tratamento (incluindo mudança para terapêutica oral assim que possível)
A administração do fármaco deve ser iniciada tão cedo quanto o possível após a suspeita ou confirmação da exposição.		

Crianças e adolescentes

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

Doentes idosos

Os doentes idosos 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/1,73m ²]	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

A Quinox deve ser inspecionada visualmente antes da utilização. Não deve ser utilizada se estiver turva.

A ciprofloxacina 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 60 minutos para a Quinox 400 mg e 30 minutos para a Quinox 200 mg. A perfusão lenta numa veia grande minimiza o desconforto do doente e reduz o risco de irritação venosa.

A solução para perfusão pode ser perfundida diretamente ou após mistura com outras soluções para perfusão compatíveis (ver secção 6.2).

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O uso de ciprofloxacina 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 ciprofloxacina 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 com quinolonas e fluoroquinolonas, independentemente da sua idade e de fatores de risco preexistentes. A ciprofloxacina deve ser descontinuada imediatamente aos primeiros sinais ou sintomas de qualquer reação adversa grave e os doentes deverão ser aconselhados a contactar o seu médico para aconselhamento.

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 das válvulas cardíacas, ou em doentes com a presença de outros fatores de risco ou patologias que possam constituir fatores de predisposição - para ambos aneurisma aórtico ou dissecção aórtica e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (p. ex., doenças do tecido conjuntivo, tais como Síndrome de Marfan ou síndrome de Ehlers-Danlos, síndrom e Turner, doença de Behçet, hipertensão, artrite reumatoide ou adicionalmente - para aneurisma e dissecção da aorta (por ex., vasculopatias, tais como arterite de Takayasu or arterite de células gigantes, ou arterosclerose 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 corticosteróides 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-positivo e anaeróbicos. A ciprofloxacina em monoterapia não é adequada para tratamento de infeções graves e infeções que possam ser devidas a agentes patogénicos Gram-positivo 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

Orqui-epididimite e doenças inflamatórias pélvicas podem ser causadas por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. A ciprofloxacina deve ser coadministrada com outro agente antibacteriano apropriado, 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 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 usada em combinação com outros agentes antimicrobianos, dependendo dos resultados da documentação microbiológica.

Antraz por inalação

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

Crianças e adolescentes

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 cística 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%, respetivamente. O aumento, ao longo do tempo, de casos de artropatia suspeita de estar relacionada com o fármaco não foi estatisticamente significativo entre os grupos. O tratamento deve ser iniciado somente após uma criteriosa avaliação benefício/risco, devido a possíveis efeitos adversos associados às articulações e/ou tecidos adjacentes (ver secção 4.8).

Infeções bronco-pulmonares na fibrose cística

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 complicadas do trato urinário 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 infeções 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 infeções.

Hipersensibilidade

Podem ocorrer reações alérgicas ou de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e reações anafilactoides, 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.

Sistema Musculoesquelético

A ciprofloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes com miastenia gravis (ver secção 4.8). A ciprofloxacina não deve, de uma forma geral, ser utilizada em doentes com antecedentes de doença/alteração dos tendões relacionada com o tratamento com quinolonas. Ainda assim, em circunstâncias muito raras, após documentação microbiológica do organismo causador e avaliação da relação risco/benefício, a ciprofloxacina pode ser prescrita a estes doentes para o tratamento de determinadas infeções graves, particularmente no caso de falha da terapêutica padrão ou resistência bacteriana, quando os dados microbiológicos possam justificar a utilização de ciprofloxacina.

Tendinite e rutura de tendão

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 transplante de órgãos sólidos e doentes tratados concomitantemente com corticosteróides. Portanto, deve ser evitada a utilização concomitante de corticosteróides.

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).

Sistema Nervoso Central

Sabe-se que as quinolonas desencadeiam convulsões ou diminuem o limiar das convulsões. Foram notificados casos de estados epiléticos convulsivos. 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). Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de ciprofloxacina. Em casos raros, a depressão ou psicose podem progredir para ideação suicida, culminando em tentativa de suicídio ou suicídio consumado. Nestes casos, a ciprofloxacina deve ser interrompida.

Neuropatia periférica

Foram notificados casos de polineuropatia sensorial ou sensorio motora 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).

Prolongamento do intervalo QT

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

- síndrome do QT longo congénito
 - uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ex. antiarrítmicos de classe I e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos ou antipsicóticos)
 - alterações eletrolíticas não corrigidas (ex. hipocalémia, hipomagnesémia)
 - doença cardíaca (ex. insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, bradicardia)
- Idosos e mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT. Como tal, deve ter-se precaução quando se usam fluoroquinolonas, incluindo Quinox, nestas populações.
(ver secções 4.2 Idosos, 4.5, 4.8 e 4.9)

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.

Sistemas renal e urinário

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

Função renal diminuída

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

Sistema hepatobiliar

Foram notificados casos de necrose hepática e 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 quando 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). A coadministração de ciprofloxacina e tizanidina está contraindicada. Assim, os doentes que estejam a tomar estas substâncias concomitantemente com ciprofloxacina devem ser monitorizados de perto para deteção de sinais clínicos de sobredosagem, e pode ser necessário proceder à determinação das concentrações séricas (ex. de teofilina) (ver secção 4.5).

Metotrexato

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

Interação com testes

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

Reação no local de administração

Foram notificadas reações no local de administração com a administração intravenosa de ciprofloxacina. Estas reações são mais frequentes se o tempo de infusão é igual ou inferior a 30 minutos e manifestam-se na forma de reações cutâneas locais, que desaparecem rapidamente após o final do tempo de infusão. As administrações intravenosas subsequentes não são contraindicadas, a não ser que a reação se torne recorrente ou mais severa.

Alterações da visão

Se verificar qualquer alteração na visão ou outras perturbações oculares, deve encaminhar imediatamente o doente para uma consulta de oftalmologia.

Disglicemia

Tal como com outras quinolonas, foram notificados distúrbios na glucose sanguínea, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia (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.

Teor em sódio

Este medicamento contém 177 mg de sódio por 50 ml, equivalente a 8,85 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém 354 mg de sódio por 100 ml, equivalente a 17,7% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém 708 mg de sódio por 200 ml, equivalente a 35,4 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros produtos na ciprofloxacina:

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

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

Probenecide

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

Metoclopramida

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

Omeprazol

A administração concomitante de ciprofloxacina e de medicamentos contendo omeprazol leva a uma diminuição ligeira da Cmax e AUC da ciprofloxacina.

Efeitos da ciprofloxacina noutros medicamentos:

Tizanidina

A tizanidina não deve ser administrada conjuntamente com a ciprofloxacina (ver secção 4.3). Num estudo clínico com indivíduos saudáveis ocorreu um aumento na concentração sérica de tizanidina (aumento da Cmax: 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 a um efeito hipotensivo potenciado e sedativo.

Metotrexato

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

Teofilina

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

Outros derivados das xantinas

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

Fenitoína

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

Ciclosporina

Foi observado um aumento transitório da concentração de creatinina aquando da administração concomitante de ciprofloxacina e ciclosporina. É, portanto, necessário

efetuar frequentemente (duas vezes por semana) a monitorização dos níveis séricos de creatinina nestes doentes.

Antagonistas da vitamina K

A administração simultânea de ciprofloxacina com antagonistas da vitamina K pode aumentar os seus efeitos anticoagulantes. O risco pode variar com a infecção subjacente, idade e estado geral do doente, pelo que a contribuição da ciprofloxacina 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 (ex.: varfarina, acenocumarol, fenprocumon ou fluindiona).

Glibenclamida

Em casos particulares, a administração concomitante de ciprofloxacina e glibenclamida pode acentuar a ação da glibenclamida (hipoglicemia).

Duloxetina

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

Ropinirol

Foi evidenciado num estudo clínico que a utilização concomitante de ropinirol com ciprofloxacina, um inibidor moderado da isoenzima CYP450 1A2, resulta num aumento da Cmax 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

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

Clozapina

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

Sildenafil

A Cmax 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. Devem-se considerar os riscos e os benefícios aquando da prescrição conjunta de ciprofloxacina com sildenafil.

Agomelatina

Em estudos clínicos, foi demonstrado que a fluvoxamina, como inibidor forte da isoenzima CYP450 1A2, inibe marcadamente o metabolismo da agomelatina resultando numa exposição 60 vezes superior à agomelatina. Embora não se encontrem disponíveis dados clínicos sobre a possível interação com a ciprofloxacina, um inibidor moderado da CYP450 1A2, podem esperar-se efeitos similares com a administração concomitante (ver "Citocromo P450" na secção " Advertências e precauções especiais de utilização").

Zolpidem

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

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 materno. Devido ao potencial risco de lesão articular, a ciprofloxacina não deve ser utilizada durante a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas são náusea, diarreia, vômitos, aumento transitório nas 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 $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$	Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Infeções e Infestações		Superinfecções micóticas			
Doenças do Sangue e do Sistema Linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitose Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitos e Pancitopenia (perigo de vida) Depressão da medula óssea (perigo de vida)	
Doenças do Sistema Imunitário			Reação alérgica Edema alérgico/angioedema	Reação anafilática Choque anafilático (perigo de vida) (ver secção 4.4) Reação do tipo doença do soro	
Doenças Endócrinas					Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)
Doenças do Metabolismo e da Nutrição		Anorexia	Hiperglicemia		Coma hipoglicémico (ver secção 4.4.)
Perturbações do Foro Psiquiátrico*		Hiperatividade psicomotora/agitação	Confusão e desorientação Reação de ansiedade Sonhos anormais Depressão(potencialmente culminando	Reações psicóticas (potencialmente culminando em ideação suicida, tentativa de suicídio ou suicídio	Mania, hipomania

Classe de Sistema de Órgãos	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$	Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
			em ideação suicida, tentativa de suicídio ou suicídio consumado) (ver secção 4.4) Alucinações	consumado) (ver secção 4.4)	
Doenças do Sistema Nervoso*		Cefaleias Tonturas Alterações do sono Alterações do paladar	Par- e Disestesia Hipoestesia Tremor Crises convulsivas (incluindo estados epiléticos convulsivos) (ver secção 4.4) Vertigem	Enxaqueca Coordenação alterada Perturbações da marcha Alterações do nervo olfativo Hipertensão intracraniana	Neuropatia periférica (ver secção 4.4)
Afeções Oculares*			Perturbações visuais (ex.: diplopia)	Distorção visual das cores	
Afeções do Ouvido e do Labirinto*			Zumbidos Perda da audição / Audição comprometida		
Cardiopatias**			Taquicardia		Arritmia ventricular e torsades de pointes (notificadas predominantemente em doentes com fatores de risco para prolongamento)

Classe de Sistema de Órgãos	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$	Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
					do intervalo QT) Intervalo QT prolongado no ECG (ver secções 4.4 e 4.9)
Vasculopatias**			Vasodilatação Hipotensão Síncope	Vasculite	
Doenças Respiratórias, Torácicas e do Mediastino			Dispneia (incluindo condição asmática)		
Doenças Gastrointestinais	Náusea Diarreia	Vómitos Dores gastrointestinais e abdominais Dispepsia Flatulência	Diarreia associada a antibióticos incluindo colite pseudomembranosa	Pancreatite	
Afeções Hepatobiliares		Aumento das transaminases Bilirrubina aumentada	Compromisso hepático Icterícia colestática Hepatite	Necrose hepática (muito raramente pode progredir para falência hepática com perigo de vida) (ver secção 4.4)	
Afeções dos Tecidos Cutâneos e Subcutâneos		Erupção cutânea Prurido Urticária	Reações de fotossensibilidade (ver secção 4.4)	Petéquias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente com perigo)	Pustulose exantematosas generalizada aguda (PEGA); DRESS

Classe de Sistema de Órgãos	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$	Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
				de vida) Necrólise epidérmica tóxica (potencialmente com perigo de vida)	
Afeções Musculosqueléticas e dos Tecidos Conjuntivos*		Dor musculosquelética (ex. dor nas extremidades, dor lombar, dor no peito) Artralgia	Mialgia Artrite Aumento do tônus muscular e câibras	Fraqueza muscular Tendinite Rutura do tendão (predominante mente tendão de Aquiles) (ver secção 4.4) Exacerbação dos sintomas de miastenia gravis (ver secção 4.4)	
Doenças Renais e Urinárias		Compromisso renal	Falência renal Hematúria Cristalúria (ver secção 4.4) Nefrite tubulo-intersticial		
Perturbações Gerais e Alterações no Local de Administração*		Astenia Febre	Edema Suores (hiperidrose)		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Amilase aumentada		Aumento do índice normalizado internacional (INR) (em doentes tratados com

Classe de Sistema de Órgãos	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$	Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
					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, ruptura de tendão, artralgia, dor nas extremidades, perturbações da marcha, neuropatias associadas a parestesia, depressão, fadiga, perda de memória, distúrbios do sono 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 ruptura (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):

Frequente	Vómitos, Aumento transitório nas transaminases, Erupção cutânea
Pouco frequentes	Trombocitopenia, Trombocitemia, Confusão e desorientação, Alucinações, Par-e disestesia, Crises convulsivas, Vertigem, Perturbações visuais, Perda de audição, Taquicardia, Vasodilatação, Hipotensão, Diminuição transitória da função hepática, Icterícia colestática, Falência renal, Edema.
Raro	Pancitopenia, Depressão da medula óssea, Choque anafilático, Reações psicóticas, Enxaqueca, Perturbações do olfato, Compromisso da audição, Vasculite, Pancreatite, Necrose hepática, Petéquia, Ruptura do tendão.

Doentes pediátricos

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Portugal

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

4.9 Sobreddosagem

Foi notificado que uma sobreddosagem de 12 g conduz a sintomas ligeiros de toxicidade. Uma sobreddosagem aguda de 16 g foi notificada como causadora de falência renal aguda.

Os sintomas de sobreddosagem consistem em tonturas, tremor, cefaleia, fadiga, convulsões, alucinações, confusão, desconforto abdominal, compromisso renal e hepático, bem como cristalúria e hematúria. Foi notificada toxicidade renal reversível. Para além das medidas de emergência de rotina (lavagem gástrica e administração de carvão ativado), recomenda-se a monitorização da função renal, incluindo pH, e acidificação da urina, se necessário, para prevenir cristalúria. Os antiácidos contendo cálcio ou magnésio podem teoricamente reduzir a absorção de ciprofloxacina em caso de sobreddosagem.

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.10 Medicamentos anti-infeciosos. Antibacterianos.

Quinolonas

Código ATC: J01MA02

Mecanismo 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.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica:

A eficácia depende sobretudo da relação entre a concentração máxima sérica (Cmax) e a concentração mínima inibitória (CMI) da ciprofloxacina para um agente patogénico 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 multietapas por mutações no local alvo na ADN girase e na topoisomerase IV. O grau de resistência cruzada resultante entre a ciprofloxacina e outras fluoroquinolonas é variável. Mutações únicas podem não resultar em resistência clínica, mas mutações múltiplas resultam, geralmente, em resistência clínica a muitas ou todas as substâncias ativas dentro da classe.

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

Espeto de atividade antibacteriana:

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

Recomendações EUCAST

Microrganismos	Sensível	Resistente
Enterobactéria	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</i> spp.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
Concentrações críticas relacionadas com não-espécies*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

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

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e ao longo do tempo para espécies selecionadas e é desejável informação local sobre a resistência, em particular ao tratar 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 infeções é questionável.

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

ESPÉCIES GERALMENTE SENSÍVEIS
Microrganismos Gram-positivos aeróbicos <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Microrganismos Gram-negativo aeróbicos <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>Salmonellas</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
Microrganismos anaeróbicos <i>Mobiluncus</i>
Outros microrganismos <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPÉCIES PARA AS QUAIS A RESISTÊNCIA ADQUIRIDA PODE SER UM PROBLEMA
Microrganismos Gram-positivos aeróbicos <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2)
Microrganismos Gram-negativo aeróbicos <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> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> *

<p><i>Neisseria gonorrhoeae*</i></p> <p><i>Proteus mirabilis*</i></p> <p><i>Proteus vulgaris*</i></p> <p><i>Providencia spp.</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa*</i></p> <p><i>Pseudomonas fluorescens</i></p> <p><i>Serratia marcescens*</i></p>
<p><i>Microrganismos anaeróbicos</i></p> <p><i>Peptostreptococcus spp.</i></p> <p><i>Propionibacterium acnes</i></p>
ORGANISMOS INERENTEMENTE RESISTENTES
<p><i>Microrganismos Gram-positivos aeróbicos</i></p> <p><i>Actinomyces</i></p> <p><i>Enteroccus faecium</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><i>Microrganismos Gram-negativo aeróbicos</i></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><i>Microrganismos anaeróbicos</i></p> <p><u>Exceto como acima listado</u></p>
<p><i>Outros microrganismos</i></p> <p><i>Mycoplasma genitalium</i></p> <p><i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* Foi demonstrada eficácia clínica nas condições clínicas aprovadas para isolados sensíveis.</p> <p>+ Taxa de resistência ≥ 50% num ou mais países da UE</p> <p>(\$): Sensibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquirida</p> <p>(1): Foram efetuados estudos em animais experimentais infetados por inalação de esporos de <i>Bacillus anthracis</i>; estes estudos revelaram que o início precoce do antibiótico após a exposição evita a ocorrência da doença, se o tratamento for efetuado para a diminuição do número de esporos no organismo sob a dose 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 efetivo na prevenção da infecção por antraz no Homem. O médico assistente deve considerar os documentos consensuais nacionais e/ou internacionais sobre o tratamento com antraz.</p> <p>(2): O <i>S. aureus</i> meticilino-resistente expressa muito frequentemente coresistência 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.</p>

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) semelhante.

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 Cmax 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 (fluido epitelial, macrófagos alveolares, tecidos de biopsia), seios perinasais, lesões inflamatórias (fluido de vesículas provocadas por cantária), e trato urogenital (urina, próstata, endométrio) onde são atingidas concentrações totais excedendo as concentrações plasmáticas.

Metabolismo

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 iso-enzimas CYP 450 1A2.

Eliminação

A ciprofloxacina é excretada na sua maior parte inalterada 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 trans-intestinal ativa, bem como a metabolização. 1% da dose é excretada por via biliar. A ciprofloxacina está presente na báls em concentrações elevadas.

Doentes pediátricos

Os dados de farmacocinética nos doentes pediátricos são limitados.

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

Em 10 crianças com sepsia grave, a Cmax 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 perigo particular para o Homem tendo em conta estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico ou toxicidade reprodutiva.

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

Tolerabilidade articular:

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido láctico
Cloreto de sódio
Ácido clorídrico
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

A menos que se encontre comprovada a compatibilidade com outras soluções para perfusão/fármacos, a solução para perfusão deve ser sempre administrada separadamente. Os sinais visuais de incompatibilidade são, por ex., precipitação, turvação e descoloração.

Verifica-se incompatibilidade em relação a todas as soluções para perfusão/fármacos que são física ou quimicamente instáveis ao pH da solução (por ex., penicilinas, soluções de heparina) em especial em combinação com soluções alcalinas (pH da solução para perfusão de ciprofloxacina: 3,9-4,5).

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis, contendo 50 ml, 100 ml ou 200 ml de solução injetável, acondicionados em embalagens de 1, 2, 5 e 20 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Uma vez que a solução para perfusão é fotossensível, os frascos para perfusão só devem ser retirados da caixa imediatamente antes da sua utilização

A solução não utilizada deve ser eliminada.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LABESFAL – Laboratórios Almiro, S.A.

Zona Industrial de Lagedo
3465-157 Santiago de Esteiro
Portugal

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

N.º de registo: 3099793 – 1 frasco para injetáveis, solução para perfusão 2 mg/ml, 50 ml

N.º de registo: 4689691 – 2 frascos para injetáveis, solução para perfusão 2 mg/ml,

50 ml

N.º de registo: 3099892 – 5 frascos para injetáveis, solução para perfusão 2 mg/ml,
50 ml

N.º de registo: 5282736 – 20 frascos para injetáveis, solução para perfusão 2 mg/ml, 50
ml

N.º de registo: 3099991 – 1 frasco para injetáveis, solução para perfusão 2 mg/ml,
100 ml

N.º de registo: 4689790 – 2 frascos para injetáveis, solução para perfusão 2 mg/ml,
100 ml

N.º de registo: 3100096 – 5 frascos para injetáveis, solução para perfusão 2 mg/ml,
100 ml

N.º de registo: 5282744 – 20 frascos para injetáveis, solução para perfusão 2 mg/ml,
100 ml

N.º de registo: 3100195 – 1 frasco para injetáveis, solução para perfusão 2 mg/ml,
200 ml

N.º de registo: 4689899 – 2 frascos para injetáveis, solução para perfusão 2 mg/ml,
200 ml

N.º de registo: 3100294 – 5frascos para injetáveis, solução para perfusão 2 mg/ml,
200 ml

N.º de registo: 5282751 – 20 frascos para injetáveis, solução para perfusão 2 mg/ml,
200 ml

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

Data da primeira autorização: 09 fevereiro 2000

Data da última renovação: 23 junho 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO