

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ciprofloxacina Megaflox 500 mg comprimidos revestidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém, como substância ativa, 528 mg de cloridrato de ciprofloxacina correspondente a 500 mg de ciprofloxacina.

Excipientes:

Cada comprimido revestido contém 48 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido Revestido

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Infeções das vias respiratórias inferiores causadas por bactérias Gram-negativo

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

- infeções broncopulmonares na fibrose cística ou na bronquectasia

- pneumonia

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, Ciprofloxacina Megaflox deve ser usado apenas quando é considerado inadequado o uso de outros agentes antibacterianos normalmente recomendados para o tratamento destas infeções.

Pielonefrite aguda

Infeções do trato urinário complicadas

Prostatite bacteriana

Uretrite e cervicite gonocócicas devido a *Neisseria gonorrhoeae* sensível

Orqui-epididimite, incluindo casos devido a *Neisseria gonorrhoeae* sensível

Doença inflamatória pélvica, incluindo casos devido a *Neisseria gonorrhoeae* sensível

Quando se suspeite ou saiba que as infeções 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 (p.e. diarreia do viajante)

Infeções intra-abdominais

Infeções cutâneas e dos tecidos moles causadas por bactérias Gram-negativo

Orite externa maligna

Infeções dos ossos e articulações

Profilaxia de infeções invasivas por *Neisseria meningitidis*

Antraz por inalação (profilaxia pós-exposição e tratamento curativo)

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

Crianças e adolescentes

Infeções broncopulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* em doentes com fibrose cística

Infeções do trato urinário complicadas e pielonefrite aguda

Antraz por inalação (profilaxia pós-exposição e tratamento curativo)

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

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Salvo prescrição médica em contrário, a posologia aconselhada é a seguinte:

Indicações	Comprimidos
Infeções do tracto respiratório (cf. Gravidez e o organismo causador)	2 × 250-500 mg
Infeções do tracto urinário Agudas, não complicadas Cistite na mulher (antes da menopausa) complicadas	2 × 125 mg a 1-2 × 250 mg dose única 250 mg 2 × 250-500 mg
Gonorreia extragenital aguda, não complicada	2 × 125 mg dose única 250 mg
Diarreia	1-2 × 500 mg
Outras infeções (v. Indicações)	2 × 500 mg
Infeções particularmente graves, potencialmente fatais, tais como:  Pneumonia provocada por <i>Streptococcus</i> Infeções broncopulmonares causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em doentes com fibrose cística Infeções dos ossos e articulações  Peritonite Em particular, quando existe evidência de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> ou <i>Streptococcus</i>	2 × 750 mg
Antraz por inalação (pós-exposição)	2 × 500 mg

A dose recomendada na anexite e prostatite é de  $2 \times 500$  mg/dia.

#### Idosos

Em doentes geriátricos a dose deve ser tão baixa quanto possível, sendo estabelecida em função da gravidade da doença e da taxa de depuração da creatinina.

#### Crianças

Dados clínicos e farmacocinéticos suportam a utilização de ciprofloxacina em doentes pediátricos com fibrose cística (idade compreendida entre 5-17 anos) com exacerbão pulmonar aguda associada a infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, numa dosagem de 20 mg/kg, por via oral, duas vezes por dia (dose diária máxima 1500 mg).

#### Antraz por inalação (pós-exposição)

Adultos: 500 mg duas vezes ao dia. Ver a tabela acima.

Crianças: 15 mg/kg duas vezes ao dia. A dose máxima de 500 mg por administração não deve ser excedida (dose máxima diária de 1000 mg).

O tratamento deve iniciar-se logo que possível após a suspeita ou confirmação da exposição.

#### Modo de administração

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com um pouco de líquido.

Os comprimidos podem ser tomados independentemente das refeições (a ingestão com o estômago vazio acelera a absorção da substância ativa).

Se, devido à gravidade da doença ou a outras quaisquer razões, o doente não puder ingerir comprimidos, recomenda-se iniciar a terapêutica com uma formulação intravenosa de ciprofloxacina. Após administração intravenosa, o tratamento pode prosseguir por via oral.

#### Duração do tratamento

Adultos: A duração do tratamento depende da gravidade da doença bem como do curso clínico e bacteriológico. É essencial prosseguir o tratamento pelo menos durante três dias após o desaparecimento da febre ou dos sintomas clínicos. Duração média do tratamento:

1 dia na gonorreia aguda não complicada e na cistite;  
no máximo 7 dias nas infecções renais, do trato urinário e da cavidade abdominal;  
durante toda a fase neutropénica nos doentes com imunodeficiências;  
no máximo dois meses na osteomielite;  
e 7-14 dias em todas as restantes infecções.

Nas infecções por estreptococos o tratamento deve ser mantido durante um período de 10 dias tendo em vista o risco de complicações tardias.

As infecções causadas por Chlamydia deverão ser também tratadas durante um período mínimo de 10 dias.

Crianças: Na exacerbação pulmonar aguda da fibrose cística associada a infecção por *P. aeruginosa* em doentes pediátricos (idade compreendida entre 5-17 anos) a duração do tratamento é de 10-14 dias.

Antraz por inalação (pós exposição) em adultos e crianças  
A duração total do tratamento com ciprofloxacina do antraz por inalação (pós-exposição) é de 60 dias.

Insuficiência renal ou insuficiência hepática

Adultos

Insuficiência renal

Nas situações em que a taxa de depuração da creatinina se situar entre 31 e 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou em que a concentração sérica de creatinina se situar entre 1,4 e 1,9 mg/100 ml, a dose diária máxima deverá ser de 1000 mg por dia (via oral).  
Nas situações em que a taxa de depuração da creatinina for igual ou inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou em que a concentração sérica de creatinina for igual ou superior a 2,0 mg/100 ml, a dose diária máxima deverá ser de 500 mg por dia (via oral).

Insuficiência renal + hemodiálise

Dose conforme indicado em 1.2.; administrar nos dias em que o doente é submetido a diálise e na sequência da mesma.

Insuficiência renal + DPC

Administração dos comprimidos revestidos de ciprofloxacina (oral) no seguinte esquema posológico: 1 × comprimido revestido de 500 mg (ou 2 × 250 mg).

Insuficiência hepática

Não são necessários ajustamentos da dose.

Insuficiência renal e hepática

Ajustamento da dose conforme especificado em 1.1. e 1.2.

Crianças

Não se dispõe de estudos sobre posologia em crianças com insuficiência renal ou hepática.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outras quinolonas ou a qualquer um dos excipientes (ver 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 evitada 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 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 relatam um aumento do risco de aneurisma aórtico e dissecção da aorta, particularmente nos doentes idosos, e de regurgitação da válvula mitral e aórtica após a toma 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).

Portanto, as fluoroquinolonas devem ser utilizadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em doentes com história familiar positiva de aneurisma ou doença congénita das válvulas cardíacas, ou em doentes diagnosticados com aneurisma aórtico pré-existente e/ou dissecção aórtica ou doenças das válvulas cardíacas, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes.

- 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-Danlos síndrome de Turner, doença de Behçet, hipertensão, artrite reumatóide) 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.

Alterações da visão

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

**Infecções graves e infecções mistas com agentes patogénicos Gram-positivos e anaeróbicos**

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

**Infecções estreptocócicas (incluindo *Streptococcus pneumoniae*)**

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

**Infecções do tracto genital**

Orqui-epididimite e doenças inflamatórias pélvicas podem ser causadas por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. A ciprofloxacina deve ser co-administrada 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.

**Infecções intra-abdominais**

Há dados limitados sobre a eficácia de ciprofloxacina no tratamento de infecções 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.

**Infecções 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 infecções 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.

#### **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 tracto urinário e pielonefrite**

Deve considerar-se o tratamento com ciprofloxacina de infeções do tracto 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.

#### **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 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).

#### Sistema Nervoso Central

Sabe-se que as quinolonas desencadeiam convulsões ou diminuem o limiar das convulsões. Foram notificados casos de estados epilépticos 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.

#### 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.

#### 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, em doentes com factores 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. anti-arrítmicos de classe I e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos ou antipsicóticos)
- alterações electrolíticas não corrigidas (ex. hipocalémia, hipomagnesemia)
- 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 Ciprofloxacina Megafox, 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 anti-peristálticos 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 aquando do tratamento de infeções nosocomiais e/ou infeções causadas por espécies de *Staphylococcus* e *Pseudomonas*.

#### Citocromo P450

A ciprofloxacina inibe o CYP1A2, pelo que pode aumentar as concentrações séricas de substâncias metabolizadas por esta enzima, administradas concomitantemente (ex. teofilina, clozapina, olanzapina, ropinirol, tizanidina, duloxetina). A co-administração 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.

Este medicamento contém lactose. Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### 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. anti-arrítmicos de classe I e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver secção 4.4).

Formação de complexos quelantes

A administração simultânea de ciprofloxacina (oral) e fármacos contendo catiões multivalentes e suplementos minerais (ex: cálcio, magnésio, alumínio, ferro), ligandos de fosfato polimérico (ex: sevelamer), sucralfato ou antiácidos, e de fármacos altamente tamponados (ex. comprimidos de didanosina) contendo magnésio, alumínio ou cálcio, reduz a absorção de ciprofloxacina. Consequentemente, a ciprofloxacina deve ser administrada 1-2 horas antes ou, pelo menos, 4 horas depois destas preparações. Esta restrição não se aplica aos antiácidos pertencentes à classe dos bloqueadores dos receptores H<sub>2</sub>.

Alimentos e produtos lácteos

O cálcio dietético, como parte integrante de uma refeição normal, não afeta significativamente a absorção. No entanto, a administração concomitante de apenas produtos lácteos ou bebidas suplementadas com minerais (ex. leite, iogurte, sumo de laranja suplementado com cálcio) com ciprofloxacina deve ser evitada, uma vez que a absorção da ciprofloxacina pode ser reduzida.

Probenecide

O probenecide interfere com a secreção renal de ciprofloxacina. A co-administração 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 da 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 com 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 pentoxyfilina (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 co-administração 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 co-administração 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 co-administração 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 co-administração 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.

### 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.

#### Aleitamento

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 reacções adversas medicamentosas (RAM) mais frequentes são náusea e diarreia.

As RAM 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)
Infecções e Infestações		Superinfeções micóticas	Colite associada a antibióticos (muito raramente com possível desfecho fatal) (ver secção 4.4)		
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			Reação alérgica	Reação anafiláctica	

Classe de Sistema de Órgãos	Frequentes ≥ 1/100 a < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raros ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Imunitário			Edema alérgico/ angioedema	Choque anafiláctico (perigo de vida) (ver secção 4.4) Reação do tipo doença do soro	
Doenças endócrinas					Frequência de secreção inappropriada de hormona antidiurética (SIADH)
Doenças do Metabolismo e da Nutrição		Anorexia	Hiperglicemia		Coma hipoglicémico (ver secção 4.4.)
Perturbações do Foro Psiquiátrico*		Hiperactividad e psicomotora/ agitação	Confusão e desorientação Reação de ansiedade Sonhos anormais Depressão (potencialmente culminando em ideação suicida, tentativa de suicídio ou suicídio consumado) (ver secção 4.4) Alucinações	Reações psicóticas (potencialmente culminando em ideação suicida, tentativa de suicídio ou suicídio consumado) (ver secção 4.4)	
Doenças do Sistema Nervoso*		Cefaleias Tonturas Alterações do sono Alterações do paladar	Par- e Disestesia Hipoestesia Tremor Crises convulsivas	Enxaqueca Coordenação alterada Perturbações da marcha Alterações do	Neuropatia periférica (ver secção 4.4)

Classe de Sistema de Órgãos	Frequentes ≥ 1/100 a < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raros ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
			(incluindo estados epilépticos convulsivos) (ver secção 4.4) Vertigem	nervo olfativo Hipertensão intracraniana	
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 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	Náusea	Vómitos		Pancreatite	

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)
Gastrointestinais	Diarreia	Dores gastrointestinais e abdominais Dispepsia Flatulência			
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 de vida) Necrólise epidérmica tóxica (potencialmente com perigo de vida)	Pustulose exantematosas generalizada aguda (PEGA)
Afeções Musculosqueléticas, dos Tecidos Conjuntivos e do Osso*		Dor musculosquelética (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	

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)
				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 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, 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 rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (ver secção 4.4).

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 Sobredosagem

Foi notificado que uma sobredosagem de 12 g conduz a sintomas ligeiros de toxicidade.

Uma sobredosagem aguda de 16 g foi notificada como causa de falência renal aguda.

Os sintomas de sobredosagem consistem em tonturas, tremor, cefaleia, fadiga, convulsões, alucinações, confusão, desconforto abdominal, compromisso renal e hepático, bem como cristalúria e 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 anti-ácidos contendo cálcio ou magnésio podem teoricamente reduzir a absorção de ciprofloxacina em caso de sobredosagem.

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

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

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 1.1.10. Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Quinolonas.

Código ATC: J01M A02

In vitro, a ciprofloxacina é extraordinariamente eficaz contra virtualmente todos os agentes patogénicos gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*. É também eficaz contra os agentes patogénicos gram-positivos, como os *Staphilococcus* e os *Streptococcus*. No geral, os anaeróbios são menos sensíveis.

A ciprofloxacina é dotada de uma ação bactericida, não só na fase de proliferação, como também na fase de repouso.

No decurso da fase de proliferação de uma bactéria, tem lugar um enrolamento e desenrolamento segmental dos cromossomos. Neste processo, desempenha um papel decisivo uma enzima denominada ADN-girase bacteriana (topoisomerase tipo II). A ciprofloxacina inibe esta ADN-girase, anulando o metabolismo bacteriano, uma vez que impede que informações vitais possam ser lidas no cromossoma bacteriano.

A resistência à ciprofloxacina desenvolve-se lentamente e por fases (tipo multietapas).

Com a ciprofloxacina não se observou um desenvolvimento de resistência mediada pelos plasmídeos, semelhante à que se verifica com antibióticos beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e tetraciclínas. Do ponto de vista clínico, é de todo o interesse que as bactérias portadoras de plasmídeos sejam também completamente sensíveis à ciprofloxacina.

Graças ao seu mecanismo de ação especial, a ciprofloxacina não evidencia resistência paralela geral a outros grupos farmacológicos importantes e quimicamente diferentes, tais como antibióticos beta-lactâmicos, aminoglicosídos, tetraciclínas, antibióticos macrólidos ou peptídicos, sulfamidas, trimetoprim ou derivados do nitrofurano. No âmbito da sua área de indicações, a ciprofloxacina é completamente eficaz contra os agentes patogénicos resistentes aos grupos de antibióticos atrás referidos.

Observa-se resistência paralela dentro do grupo dos inibidores da girase. Todavia, devido ao elevado índice de sensibilidade primária à ciprofloxacina, evidenciado pela maioria dos microrganismos, verifica-se ser menos acentuada, com este fármaco, a resistência paralela. A ciprofloxacina é assim, frequentemente, também eficaz contra organismos patogénicos que evidenciam já resistência aos inibidores da girase de menor eficácia.

Dada a sua estrutura química, a ciprofloxacina é totalmente eficaz contra as bactérias produtoras de beta-lactamase.

A ciprofloxacina pode ser utilizada em combinação com outros antibióticos. Os estudos in vitro em germes geralmente sensíveis e em que a ciprofloxacina foi utilizada em combinação com antibióticos beta-lactâmicos e aminoglicosídos revelaram, sobretudo, efeitos aditivos ou indiferentes; foram relativamente raros aumentos sinergísticos da eficácia e muito raros efeitos antagonísticos.

São possíveis as seguintes associações:

*Pseudomonas* – azlocilina, ceftazidima.

*Streptococcus* – mezlocilina, azlocilina, outros antibióticos beta-lactâmicos eficazes.

Staphilococcus – antibióticos beta-lactâmicos, em especial isoxazolilpenicilinas, vancomicina.

Anaeróbios – metronidazol, clindamicina.

#### Antraz por inalação – Informações adicionais

As concentrações séricas de ciprofloxacina atingidas no Homem são um marcador que permite prever de forma razoável o benefício clínico e constituem a base desta indicação.

As concentrações séricas médias de ciprofloxacina associadas a uma melhoria estatisticamente significativa da sobrevivência no modelo de antraz por inalação no macaco rhesus são alcançadas ou excedidas em adultos e doentes pediátricos tratados com regimes orais ou intravenosos (ver “Posologia e modo de administração”). A farmacocinética da ciprofloxacina foi avaliada em várias populações humanas. O pico médio de concentrações séricas atingido no estado estacionário em adultos tratados oralmente com 500 mg de 12 em 12 horas foi de 2,97 µg/ml, e de 4,56 µg/ml após uma dose intravenosa de 400 mg a cada 12 horas. As concentrações séricas mínimas no estado estacionário para ambos os regimes foram de 0,2 µg/ml. Num estudo em 10 doentes pediátricos de idades entre os 6 e os 16 anos, o pico sérico das concentrações plasmáticas atingido foi de 8,3 µg/ml e as concentrações mínimas variaram de 0,09 a 0,26 µg/ml, após duas perfusões intravenosas de 10 mg/kg durante 30 minutos administradas com um intervalo de 12 horas. Após a segunda perfusão intravenosa os doentes foram passados para 15 mg/kg por via oral a cada 12 horas tendo atingido um pico médio de concentrações de 3,6 µg/ml após a dose oral inicial. Os dados de segurança a longo prazo após a administração de ciprofloxacina a doentes pediátricos, incluindo os efeitos sobre a cartilagem, são limitados (para informações adicionais ver “Precauções”).

Foi efetuado um estudo em animais, controlado por placebo, em macacos rhesus expostos a uma dose média de 11 DL50 ( $5,5 \times 10^5$ ) de esporos (intervalo 5-30 DL50) de *B. Anthracis*. A concentração inibitória mínima (CIM) de ciprofloxacina para a estirpe de antraz usada neste estudo foi de 0,08 µg/ml. No estado estacionário, as concentrações séricas médias de ciprofloxacina atingidas na Tmax esperada (1 hora após a administração) após a administração oral nos animais estudados variaram de 0,98 a 1,69 µg/ml. O valor mínimo das concentrações no estado estacionário 12 horas após a administração variou de 0,12 a 0,19 µg/ml. A mortalidade devida ao antraz nos animais tratados durante 30 dias com o regime oral de ciprofloxacina com início 24 horas após a exposição foi significativamente menor (1/9), em comparação com o grupo placebo (9/10) [ $P = 0,001$ ]. O animal tratado com ciprofloxacina que morreu por antraz morreu após o período de 30 dias de administração do fármaco.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

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

Concentrações séricas médias de ciprofloxacina (mg/l)

Após administração oral  
(tempo após ingestão do comprimido)

Tempo (h)	250 mg	500 mg	750 mg
0,5	0,9	1,7	2,9
1,0	1,3	2,5	3,5
2,0	0,9	2,0	2,9
4,0	0,5	1,3	1,7
8,0	0,3	0,6	0,8
12,0	0,2	0,4	0,5

A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 70-80%. As concentrações séricas máximas (Cmax) e as áreas totais sob as curvas concentração sérica vs tempo (AUC) aumentaram proporcionalmente à dose.

#### Distribuição

A ligação da ciprofloxacina às proteínas plasmáticas é baixa (20-30%) e a substância está presente no plasma, predominantemente sob a forma não-ionizada. A ciprofloxacina pode difundir-se livremente no espaço extracelular. O amplo volume de distribuição no estado estacionário de 2-3 l/kg de peso corporal mostra que a ciprofloxacina penetra nos tecidos, originando concentrações que excedem nitidamente os correspondentes níveis séricos.

#### Metabolismo

Foram referidas pequenas concentrações de 4 metabolitos, identificados como desetilenociprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), oxociprofloxacina (M3) e formilciprofloxacina (M4). Os metabolitos M1 a M3 evidenciam uma atividade antibacteriana comparável ou inferior à do ácido nalidíxico. O M4, presente na quantidade mais reduzida, apresenta uma atividade antimicrobiana em grande medida equivalente à da norfloxacina.

#### Eliminação

A ciprofloxacina é excretada na sua maior parte inalterada por via renal e, em menor proporção, por via não renal.

#### Excreção de ciprofloxacina (% da dose)

Administração oral

	Urina	Fezes
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metabolitos (M1-M4)	11,3	7,5

A taxa de depuração renal situa-se entre 0,18-0,3 l/h/kg e a depuração corporal total entre 0,48-0,60 l/h/kg. A ciprofloxacina sofre filtração glomerular e secreção tubular.

A taxa de depuração não renal da ciprofloxacina é principalmente devida a secreção trans-intestinal activa e também a metabolização. 1% da dose é excretada por via biliar. A ciprofloxacina está presente na bílis em concentrações elevadas.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A DL50 em ratinhos “per os” é  $> 4000$  mg/Kg e I.M.  $\leq 50$  mg/Kg. A DL50 em ratos “per os” é  $> 4000$  mg/Kg e subcutânea  $> 1500$  mg/Kg.

Foram realizados estudos de toxicidade crónica em ratinhos e em cães. Os animais não apresentaram nenhuma sintomatologia tóxica.

Foi realizado um estudo de embriotoxicidade, no rato, por administração oral.

O tratamento foi, por via oral, nas doses de 125, 250 e 500 mg/Kg/dia, durante o período organogenético da gravidez do rato e não teve influência sobre o peso corporal da mãe, sobre a gravidez nem sobre os fetos.

No estudo de embriotoxicidade, no coelho, por administração oral de 100, 200 e 300 mg/Kg/dia de ciprofloxacina, não teve influência no peso corporal dos fetos, número de corpos lúteos, de implantações, de reabsorções e de fetos vivos.

No estudo de toxicidade pré e post-natal, no rato, por via oral, todas as fêmeas atingiram o fim do estudo sem apresentar nenhuma sintomatologia patológica. O tratamento não teve influência sobre o parto, sobre o desenvolvimento corpóreo e o comportamento da prole. A geração F1 apresentou completa maturidade da capacidade reprodutora.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Lactose, amidoglicolato de sódio, povidona, estearilfumarato de sódio e Opadry Y-1-7000 branco (methocel E5 premium, polietilenoglicol 400, dióxido de titânio (E171)).

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a uma temperatura inferior a 25°C.

Proteger da luz e da humidade.

APROVADO EM 29-12-2020 INFARMED
---------------------------------------

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos a 500 mg: - em “blister” de PVC e alumínio gravado  
- em “strip” constituído por 2 folhas de alumínio revestidas a polietileno

Cada blister contém 8 comprimidos de forma oblonga e cor branca.  
Cada strip contém 4 comprimidos de forma oblonga e cor branca.

Embalagem de cartolina impressa com um Folheto Informativo e 1 comprimido.

Embalagem de cartolina impressa com um Folheto Informativo e 1 blister de 8 comprimidos.

Embalagem de cartolina impressa com um Folheto Informativo e 16 comprimidos com 2 blisters de 8 comprimidos ou 4 strips de 4 comprimidos.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Baldacci - Portugal, S.A.  
Rua Cândido de Figueiredo, 84-B  
1549-005 Lisboa  
Portugal  
Telf: 00351217783031  
Fax: 00351217785457  
Email: medico@baldacci.pt

## 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4629895 - 1 comprimido revestido, 500 mg, blister de PVC/alumínio  
N.º de registo: 4649596 - 8 comprimidos revestidos, 500 mg, blister de PVC/alumínio  
N.º de registo: 2057594 - 16 comprimidos revestidos, 500 mg, blister de PVC/alumínio  
N.º de registo: 2776797 - 16 comprimidos revestidos, 500 mg, fita termossoldada de alumínio

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

28 de Janeiro de 1992

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM  
29-12-2020  
INFARMED