

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, DO REQUERENTE, TITULAR DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Países Baixos	Hikma Farmacêutica (Portugal) Lda. Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A & 8B, Fervença, 2705-906 Terrugem SNT, PORTUGAL		Ciprofloxacin Hikma 200mg/100ml Oplossing voor Intraveneuze Infusie	2mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	200mg/100ml
Áustria		Hikma Farmacêutica (Portugal) Lda. Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A & 8B, Fervença, 2705-906 Terrugem SNT, PORTUGAL	Ciprofloxacin Hikma 200mg/100ml Infusionslösung	2mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	200mg/100ml
Alemanha		Hikma Farmacêutica (Portugal) Lda. Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A & 8B, Fervença, 2705-906 Terrugem SNT, PORTUGAL	Ciprofloxacin Hikma 200mg/100ml Lösung zur intravenösen Anwendung	2mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	200mg/100ml
Irlanda		Hikma Farmacêutica (Portugal) Lda. Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A & 8B, Fervença, 2705-906 Terrugem SNT, PORTUGAL	Ciprofloxacin Hikma 200mg/100ml Solution for Infusion	2mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	200mg/100ml
Itália		Hikma Farmacêutica (Portugal) Lda. Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A & 8B, Fervença, 2705-906 Terrugem SNT, PORTUGAL	Ciprofloxacin Hikma 200mg/100ml Soluzione per Infusione Endovenosa	2mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	200mg/100ml
Reino Unido		Hikma Farmacêutica (Portugal) Lda. Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A & 8B, Fervença, 2705-906 Terrugem SNT, PORTUGAL	Ciprofloxacin Hikma 200mg/100ml Solution for Infusion	2mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	200mg/100ml

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DA CIPROFLOXACINA HIKMA E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (ver Anexo I)

A ciprofloxacina é uma quinolona eficaz, *in vitro*, contra um grande número de bactérias aeróbias gram-negativas, bem como contra alguns organismos gram-positivos.

Actualmente, a gestão de doentes com infecções complicadas do tracto urinário inclui tratamento experimental com um antibiótico de largo espectro (fluoroquinolona) e, potencialmente, um tratamento subsequente, durante 10-14 dias, baseado na cultura de urina e na sensibilidade. Para evitar o fracasso do tratamento e o desenvolvimento de resistência são indispensáveis a adesão por parte do doente e a adequação da dosagem.

O requerente/titular da autorização de introdução no mercado não apresentou dados clínicos em resposta às questões do Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) relacionadas com os riscos/benefícios da dose proposta para as infecções do tracto urinário com a dose máxima diária para adultos, porque se trata apenas de um pedido “genérico” (produto de referência/promotor: Ciproxina da Bayer).

O conjunto de bibliografia científica publicada e de dados relativos à resistência apresentado pelo requerente forneceram justificação adequada, do ponto de vista da eficácia e da segurança (maior probabilidade de evitar a resistência bacteriana, sem aumento das reacções adversas), para a posologia de 200-400 mg de Ciprofloxacina duas vezes por dia para o tratamento de infecções complicadas do tracto urinário.

Sendo uma solução para perfusão intravenosa, a utilização deste medicamento deve restringir-se ao tratamento de infecções complicadas do tracto urinário.

Tendo em conta os dados publicados, que demonstraram que a dose máxima proposta de 400 mg por via intravenosa três vezes ao dia assegura uma prevenção superior da resistência aos antibióticos, sem aumento significativo das reacções adversas, em infecções graves e potencialmente fatais de outros sistemas de órgãos, não há razão para concluir que este perfil risco/benefício favorável possa ser significativamente diferente no tratamento de infecções complicadas do tracto urinário.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que

- A bibliografia científica fornecida pelo requerente em apoio da posologia de 200–400 mg duas vezes ao dia no tratamento de infecções complicadas do tracto urinário, com uma dose máxima diária para adultos de 400 mg três vezes ao dia,
- As alterações solicitadas da secção 5.1 do resumo das características do medicamento incluindo os limites de susceptibilidade pertinentes para as indicações são aceitáveis.

O CHMP recomendou que a indicação deve ser de infecções complicadas do tracto urinário, com uma dose recomendada de 200–400 mg duas vezes ao dia. Além disso, a dose máxima diária de Ciprofloxacina não deve exceder 400 mg três vezes ao dia.

Foram ainda introduzidas outras alterações ao resumo das características do medicamento, à rotulagem e ao folheto informativo, não relacionadas com o resultado do procedimento de consulta, nos termos das normas de orientação relativas ao resumo das características do medicamento e aos excipientes e de acordo com os mais recentes modelos de revisão da qualidade dos documentos.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a concessão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado e a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo do Estado-Membro de referência. As alterações constam do Anexo III para a Ciprofloxacina e denominações associadas (ver Anexo I).

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ciprofloxacina Hikma 200 mg/100 ml, Solução para Perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução para perfusão contém:

Lactato de ciprofloxacina equivalente a 2 mg de ciprofloxacina.

Cada frasco para injectáveis de 100 ml contém 200 mg de ciprofloxacina.

Excipiente: 15.4 mmol (354 mg) de sódio por 100 ml de solução para perfusão.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

pH da solução: 3.9-4.5

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ciprofloxacina Hikma está indicada no tratamento de infecções graves e/ou de risco de vida causadas por agentes patogénicos sensíveis à ciprofloxacina. As seguintes indicações podem ser consideradas para tratamento com Ciprofloxacina Hikma quando a terapêutica oral não é possível ou segura:

- infecções complicadas do tracto urinário
- infecções do tracto respiratório inferior incluindo pneumonia provocada por bactérias aeróbias Gram-negativo, no caso de infecções de *Streptococcus pneumoniae* a ciprofloxacina não é uma substância de primeira escolha
- infecções complicadas da pele e dos tecidos moles
- osteomielite

Ciprofloxacina Hikma pode também ser administrada no tratamento de infecções agudas do tracto respiratório inferior provocadas por *Pseudomonas aeruginosa* em crianças com idades compreendidas entre os 5-17 anos com fibrose quística.

No caso de infecções mistas com anaeróbios a ciprofloxacina tem de ser combinada com outros antibióticos eficazes contra anaeróbios.

Dever-se-á ter em consideração as orientações oficiais para o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos:

Nos adultos a dose recomendada é de 200-400 mg de ciprofloxacina duas vezes ao dia.

No caso de infecções muito graves, de risco de vida ou recorrentes a dose pode ser aumentada para 400 mg, três vezes ao dia. A dose diária máxima é de 1200 mg.

Osteomielite:

Antes de se iniciar a terapêutica devem ser realizados testes de sensibilidade bacteriológica. Tal como com todos os outros antibióticos, o doente deve ser monitorizado durante o tratamento para o

desenvolvimento de estirpes resistentes das bactérias inicialmente sensíveis, especialmente *P. aeruginosa* e *S. aureus* (ver secção 5.1). A duração média do tratamento pode ser de 4-6 semanas. Se for necessário um tratamento prolongado, deve ser efectuada uma reavaliação do tratamento num período não superior a 2 meses.

Insuficiência renal:

Em doentes com uma depuração da creatinina de 31 - 60 ml/min/1.73 m² ou uma concentração da creatinina sérica de 124 - 174 µmol/l, a dose diária máxima intravenosa é de 800 mg.

Em doentes com uma depuração da creatinina ≤ 30 ml/minuto/1.73 m² ou uma concentração de creatinina sérica ≥ 175 µmol/l, a dose diária máxima intravenosa é de 400 mg.

Em doentes em hemodiálise ou DPAC, a dose diária máxima intravenosa é também de 400 mg. Nos dias de diálise, a dose é administrada depois da sessão de hemodiálise.

Insuficiência hepática:

No caso de insuficiência hepática não é necessário ajustamento na dose.

Insuficiência hepática e renal:

O ajuste da dose faz-se de acordo com a função renal. A monitorização do nível de substância activa no sangue fornece uma base mais confiável para o ajuste de dose.

Idosos:

Devido aos elevados níveis plasmáticos nos idosos, é aconselhável administrar as doses com base na depuração da creatinina e na gravidade da doença.

Crianças:

Infecções agudas do tracto respiratório inferior, provocadas por Pseudomonas aeruginosa em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 5-17 anos com fibrose quística:

Administração intravenosa de 15 mg/kg de peso corporal, duas vezes ao dia, ou 10 mg/kg de peso corporal, três vezes ao dia (dose diária máxima de 1200 mg).

A terapêutica sequencial também pode ser usada. A posologia é a seguinte:

Administração intravenosa de 15 mg/kg de peso corporal, duas vezes ao dia, ou 10 mg/kg de peso corporal, três vezes ao dia (dose diária máxima de 1200 mg), seguido de administração oral, duas vezes ao dia.

A duração do tratamento recomendada é de 10-14 dias.

A posologia em crianças com insuficiência renal e/ou hepática ainda não foi investigada.

A solução para perfusão deve ser administrada durante um período de perfusão de 60 minutos. Devido ao aumento do risco de reacções locais, em particular as doses intravenosas elevadas só devem ser administradas numa veia grande ou numa linha central. Para informações sobre a mistura com outras soluções: ver secções 6.2 e 6.6.

A duração do tratamento depende da gravidade da infecção, da resposta clínica e das descobertas bacteriológicas. Geralmente, as infecções agudas e crónicas (por exemplo, osteomielite e prostatite, etc), em que se sabe que o organismo causador é sensível à ciprofloxacina, deverão ser tratadas pelo menos durante três dias após os sinais e sintomas da infecção terem desaparecido. Outras situações específicas tais como osteomielite e crianças estão descritas em **esta secção**.

4.3 Contra-indicações

Ciprofloxacina Hikma está contra-indicada em:

- doentes com hipersensibilidade à ciprofloxacina, aos derivados dos ácidos carboxílicos quinoleicos ou a qualquer um dos excipientes do medicamento
- crianças com idade inferior a 5 anos de idade. Relativamente à segurança e utilização da ciprofloxacina em crianças, ver também secção 4.4

- crianças e adolescentes em crescimento excepto no tratamento de exacerbações pulmonares agudas da fibrose quística em crianças com idades entre os 5 e os 17 anos
- gravidez e aleitamento
- doentes com história de lesões tendinosas induzidas pela administração de fluoroquinolonas
- administração simultânea de ciprofloxacina e tizanidina

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sistema renal e urinário:

Têm sido descritos casos de cristalúria relacionada com o uso de ciprofloxacina. Os doentes que estão a receber ciprofloxacina devem ser bem hidratados e a alcalinidade excessiva da urina deverá ser evitada.

Os doentes com disfunção renal pré-existente significativa devem ser cuidadosamente monitorizadas para detectar qualquer deterioração na função. Só deverá ser administrada com grande cuidado em doentes com insuficiência renal, ou desidratação grave.

Sistema sanguíneo e linfático:

Os doentes com história familiar ou situação actual de alterações da actividade da glucose-6-fosfato desidrogenase, estão sujeitos a sofrer reacções hemolíticas com quinolonas, e como tal, a ciprofloxacina deverá ser administrada com precaução nestes doentes.

Sistema nervoso central:

Tal como com outras fluoroquinolonas, os efeitos indesejáveis específicos ao nível do sistema nervoso central têm de ser tidos em consideração quando se utiliza Ciprofloxacina Hikma. Em doentes com epilepsia ou outras lesões do sistema nervoso central (por exemplo, baixo limiar convulsivo, historial de crises epiléticas, défice do fluxo sanguíneo cerebral, alterações da estrutura cerebral ou acidente vascular cerebral), a ciprofloxacina só deve ser utilizada após serem ponderados os benefícios em relação aos riscos, uma vez que estes doentes têm um risco acrescido de possíveis secundários no sistema nervoso central.

Os efeitos indesejáveis ocorrem por vezes logo após a primeira administração da ciprofloxacina. Depressão ou psicoses conduzem por vezes a comportamentos destrutivos. Se tais reacções ocorrerem, o tratamento com ciprofloxacina deverá ser interrompido imediatamente e o médico informado.

Alterações cardíacas:

Uma vez que a ciprofloxacina está associada a casos raros de prolongamento QT (ver secção 4.8) deve-se ter em atenção quando se tratam doentes em risco de arritmias de *torsade de points*.

Crianças e adolescentes:

À semelhança de outras substâncias pertencentes à mesma classe, a ciprofloxacina provoca artropatia nas articulações de suporte de peso em animais jovens. Não existem dados suficientes no que respeita ao uso de ciprofloxacina em crianças e adolescentes. Por este motivo, o uso de ciprofloxacina em crianças não é geralmente recomendado, excepto nos doentes com fibrose quística (ver secção 4.1).

Tracto gastrointestinal:

Quando durante ou depois do tratamento com ciprofloxacina ou outra fluoroquinolona ocorrer diarreia persistente e grave, tem de ser considerada a colite pseudomembranosa (infecções potencialmente fatais com possibilidade de desfecho fatal). Nestes casos o tratamento com ciprofloxacina deverá ser imediatamente interrompido e substituído por outro tratamento mais adequado. Os antiperistálticos são contra-indicados. As concentrações das transaminases ou da fosfatase alcalina podem temporariamente aumentar ou pode ocorrer icterícia colestática, especialmente em doentes com antecedentes de lesões hepáticas.

Sistema músculo-esquelético:

Se existir alguma indicação de tendinites (por exemplo, tumefacção dolorosa) a administração de ciprofloxacina ou de outras fluoroquinolonas tem de ser imediatamente interrompida, a extremidade afectada não deve ser forçada e o médico deve ser consultado. Muito raramente, foi reportado a

ruptura parcial ou total (em particular do tendão de Aquiles), especialmente em idosos que foram previamente tratados com glucocorticóides por via sistémica.

A ciprofloxacina pode exacerbar os sintomas de Miastenia gravis. Deste modo, caso ocorra algum sintoma indicador de exarcebação de Miastenia gravis deverá recorrer ao médico.

Fotosensibilidade:

A ciprofloxacina e as outras fluoroquinolonas podem provocar fotosensibilidade. Por este motivo, é recomendável evitar exposições prolongadas à luz solar ou a radiações U.V durante o tratamento com ciprofloxacina. No entanto, se tal não for possível, aconselha-se que o doente use protector solar. Caso ocorram reacções de fotossensibilidade o tratamento deverá ser interrompido.

Hipersensibilidade:

Em alguns casos ocorreram reacções alérgicas e de hipersensibilidade logo após a primeira administração de ciprofloxacina. Nestes casos o médico deverá ser imediatamente informado. Em casos muito raros as reacções anafilácticas/anafilactóides podem progredir para choque de natureza muito grave, em alguns casos logo após a primeira administração. Nestes casos, dever-se-á interromper o tratamento com ciprofloxacina, sendo necessário tratamento médico para o choque.

Reacção local

Foram registadas reacções no local onde foi feita a administração de ciprofloxacina por via intravenosa. Estas reacções são mais frequentes se o tempo de perfusão for igual ou inferior a 30 minutos. Estas reacções podem-se manifestar como reacções locais da pele, que desaparecem rapidamente depois de terminada a perfusão.

Não são contra-indicadas posteriores administrações intravenosas a menos que as reacções reapareçam ou se agravem.

Uma vez que a ciprofloxacina tem alguma actividade sobre *Mycobacterium tuberculosis*, podem ocorrer culturas falso-negativas quando estas espécies são adquiridas durante o tratamento com ciprofloxacina.

Ciprofloxacina Hikma contém 15.4 mmol (354 mg) de sódio por 100 ml de solução para perfusão. Isto tem de ser tido em consideração em doentes com dieta controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Probenecide

O probenecide inibe a excreção renal da ciprofloxacina resultando num aumento na concentração plasmática da ciprofloxacina.

CYP1A2

A ciprofloxacina inibe o CYP1A2 o que pode determinar o aumento das concentrações séricas de outras substâncias administradas concomitantemente e também metabolizadas por esta enzima (por ex. Teofilina, clozapina, tacrina, ropinirol, tizanidina). Os doentes que tomam estas substâncias concomitantemente com a ciprofloxacina deverão ser cuidadosamente vigiados relativamente aos sinais clínicos de sobredosagem. A determinação das concentrações séricas, especialmente de teofilina, e o ajuste da dose podem ser necessários. A interacção entre a teofilina e a ciprofloxacina é potencialmente uma ameaça de vida.

Outros derivados de xantinas

Na administração concomitante de ciprofloxacina e cafeína ou pentoxifilina (oxpentifilina), foram descritos aumentos das concentrações séricas destes derivados de xantinas.

Fenitoína

A administração concomitante de ciprofloxacina e fenitoína pode resultar no aumento ou redução dos níveis séricos de fenitoína, sendo aconselhável a monitorização dos níveis destas substâncias.

Metotrexato

O transporte renal tubular de metotrexato pode ser inibido pela administração concomitante de ciprofloxacina o que, potencialmente, pode resultar num aumento dos níveis plasmáticos de metotrexato. Isto pode aumentar o risco de reacções tóxicas associadas ao metotrexato. Deste modo, os doentes tratados com metotrexato devem ser cuidadosamente monitorizados quando o tratamento concomitante com ciprofloxacina estiver indicado.

Ciclosporina

Em casos separados, após administração concomitante de ciprofloxacina e ciclosporina, foram observados aumentos transitórios da concentração de creatinina sérica. Como tal, é aconselhável monitorizar os níveis de creatinina sérica nestes doentes (duas vezes por semana).

Anti-coagulantes orais (por ex. Varfarina):

A ciprofloxacina, tal como outras quinolonas, pode aumentar o efeito de derivados cumarínicos incluindo a varfarina. No caso da administração concomitante destes produtos, o tempo de protrombina (PT) ou de outros testes de coagulação apropriados devem ser monitorizados. Se necessário, a dose de anticoagulante deve ser ajustada adequadamente.

Glibenclamida

Quando administrada em simultâneo, a ciprofloxacina pode, em certos casos, aumentar o efeito da glibenclamida (hipoglicémia).

AINE's (anti-inflamatórios não-esteróides):

Os resultados dos ensaios em animais demonstram que doses muito elevadas de fluoroquinolonas concomitantemente com alguns AINE's (mas não o ácido acetilsalicílico) podem provocar convulsões.

Mexiletina

A administração simultânea de ciprofloxacina e mexiletina pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de mexiletina.

Pré-anestésicos

É recomendável que os ópiaceos pré-anestésicos (por ex. papaveretum) ou os ópiaceos pré-anestésicos usados com anti-colinérgicos pré-anestésicos (por ex. atropina ou hioscina) não sejam usados concomitantemente com ciprofloxacina, uma vez que os níveis séricos de ciprofloxacina diminuem. A co-administração da ciprofloxacina e benzodiazepina pré-anestésica tem demonstrado não afectar os níveis plasmáticos de ciprofloxacina. No entanto, uma vez que a diminuição da depuração de diazepam, com uma semi-vida prolongada reportada durante a co-administração de ciprofloxacina e diazepam, e em muitos casos raros com midazolam, a monitorização cuidada da terapêutica com benzodiazepina é recomendada.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

O uso durante a gravidez é contra-indicado. Não existem dados suficientes do uso da ciprofloxacina durante a gravidez. Até ao momento, não foram encontradas evidências do aumento do risco de anomalias congénitas ou outros efeitos indesejáveis após o uso de ciprofloxacina ou outras quinolonas durante o primeiro trimestre. Não foram observados efeitos teratogénicos em estudos experimentais com animais. Os resultados obtidos em estudos com animais demonstram não ser de todo improvável a ocorrência de lesões nas cartilagens imaturas de organismos jovens (ver secção 5.3). Uma vez que os riscos nos seres humanos não são conhecidos, Ciprofloxacina Hikma não deve ser administrada durante a gravidez (ver secção 4.3).

Aleitamento

A ciprofloxacina é excretada no leite materno. Devido ao risco de artropatia e de outras toxicidades potencialmente graves nas crianças, a ciprofloxacina é contra-indicada durante o aleitamento (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ciprofloxacina Hikma tem influência moderada ou reduzida na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando ocorrem efeitos indesejáveis no sistema nervoso central, tais como, vertigens, é proibido conduzir um veículo ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas têm sido relatadas em 5 - 14% dos doentes que estão a receber ciprofloxacina. Os efeitos adversos mais frequentes envolvem o tracto gastro-intestinal e o sistema nervoso central.

Os seguintes efeitos adversos têm sido observados:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Infeções e infestações:

Pouco frequentes: monilíase.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Pouco frequentes: eosinofilia, leucopénia.

Raros: leucopénia (granulocitopénia), anemia, leucocitose, alteração dos valores de protrombina, trombocitopenia, trombocitémia (trombocitose).

Muito raros: anemia hemolítica, pancitopenia, agranulocitose.

Doenças do sistema imunitário:

Raros: edema (periférico, angio, facial), reacção alérgica, febre medicamentosa, reacção anafilactóide (anafiláctica).

Muito raros: edema pulmonar em caso de choque (anafiláctico, susceptível de colocar a vida em perigo), rash com prurido, sintomas plasmático tipo doença.

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Raros: hiperglicémia.

Perturbações do foro psiquiátrico:

Raros: ansiedade, pesadelos, depressões, alucinações.

Muito raros: reacções psicóticas (que levar a comportamentos destrutivos).

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: alterações do paladar (normalmente reversível após interrupção do tratamento), vertigens, cefaleias, insónia, agitação, confusão.

Raro: perda do paladar (redução do paladar), parestesia (paralgesia periférica), tremores, convulsões, enxaqueca.

Muito raros: parosmia (cheiro debilitado), anosmia (normalmente reversível após interrupção do tratamento), convulsões de grande mal, marcha insegura (instável), hipertensão intracraniana, ataxia, hiperestesia, hipertonia.

Afecções oculares:

Raros: alterações da visão, diplopia, cromatopsia.

Afecções do ouvido e do labirinto:

Raros: zumbidos, surdez transitória (especialmente para as frequências altas).

Cardiopatias:

Raros: taquicardia.

Em casos muito raros têm sido relatados casos de arritmia ventricular, prolongamento do intervalo QT e *torsade de points*. Estes casos foram observados predominantemente entre doentes com posteriores factores de risco para o prolongamento QT.

Vasculopatias:

Pouco frequentes: (trombo) flebites.

Raros: síncope (desmaio), vasodilatação

Muito raros: vasculite (petéquias, hemorragias bolhosas, pápulas, formação de crostas).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Raros: dispneia, edema da laringe.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: náuseas, diarreia.

Pouco frequentes: vómitos, dispepsia, flatulência, anorexia, dor abdominal.

Raros: colite pseudomembranosa, monilíase (oral).

Muito raros: monilíase (gastro-intestinal), pancreatite.

Afecções hepatobiliares:

Raros: icterícia, icterícia colestática, necrose hepática celular.

Muito raros: hepatite, necrose hepática celular (muito raramente resulta em insuficiência hepática com risco de vida).

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:

Frequentes: erupção cutânea.

Pouco frequentes: prurido, erupções maculopapulares, urticária.

Raros: reacções de fotosensibilidade, eritema multiforme e eritema nodosum.

Muito raros: eritema nodosum, eritema multiforme (minor), síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica (síndrome de Lyell), petéquias.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Pouco frequentes: artralgia (dores nas articulações).

Raros: mialgia (dor muscular), perturbações nas articulações (edema das articulações).

Muito raros: tendinite (predominantemente no tendão de Aquiles), ruptura parcial ou totais do tendão (predominantemente no tendão de Aquiles), exacerbação dos sintomas de miastenia, dores musculares, inflamação do revestimento dos tendões (tenosinovite).

Doenças renais e urinárias:

Raros: insuficiência renal aguda, alteração da função renal, monilíase vaginal, hematúria, cristalúria, nefrite intersticial.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Pouco frequentes: astenia (sensação geral de fraqueza, cansaço), reacção no local da injeção.

Raros: transpiração.

Exames complementares de diagnóstico:

Pouco frequentes: aumento dos níveis sanguíneos de creatinina, aumento da ureia no sangue: resultados anormais dos testes da função hepática (aumento de SGOT e SGPT), bilirubinémia e aumento da fosfatase alcalina.

Muito raros: aumento dos níveis de amilase/lipase.

Outros:

Pouco frequentes: embolismo pulmonar, dispneia, edema pulmonar, epistaxis, hemoptisis e soluços.

Muito raros: astenia, alteração transitória da função renal a insuficiência renal transitória, reacção de fotosensibilidade (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Em casos de sobredosagens aguda e extrema, foram observados lesões renais reversíveis. Foi descrito um caso de sobredosagem de 12 g que levou a sintomas moderados de toxicidade. Os sintomas de sobredosagem podem incluir vertigens, tremores, cefaleias, cansaço, tonturas, alucinações, confusão, distúrbio gastrointestinal, disfunção hepáticas e renais, cristalúria, hematúria. O doente deve ser cuidadosamente monitorizado e tratado sintomaticamente com medidas de suporte. Tem de ser assegurada hidratação adequada. Na hemodiálise ou diálise peritonial apenas uma pequena quantidade de ciprofloxacina é eliminada (menos de 10%).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Quinolonas Anti-bacterianas, Classificação ATC: J01MA02

Modo de acção:

A ciprofloxacina tem um efeito bactericida rápido, tanto na fase de proliferação como na fase estacionária. Durante a fase de proliferação, dá-se lugar ao enrolamento parcial e desenrolamento dos cromossomas. A enzima ADN-girase tem um papel crucial neste processo. A ciprofloxacina inibe a ADN-girase, resultando na inibição da síntese de ADN.

A ciprofloxacina é activa *in vitro* contra um amplo espectro de bactérias aeróbicas Gram-negativo incluindo *P. Aeruginosa*. Também é activa contra organismos Gram-positivo, tais como *Staphylococci* e *Streptococci*. Os microorganismos anaeróbios são geralmente menos sensíveis.

Mecanismo de resistência:

A resistência à ciprofloxacina desenvolve-se em estágios ao longo de mutações genéticas (tipo multi-etapas). A transferência de resistência mediada pelos plasmídeos associada ao *qnr* tem sido detectada em estirpes clínicas quinolona-resistentes de *E. Coli* e *Klebsiella* spp. Como resultado do mecanismo de acção, a ciprofloxacina não evidencia resistência cruzada com outros importantes grupos de substâncias quimicamente diferentes tais como os antibióticos beta-lactâmicos, aminoglicósidos, tetraciclina, macrólidos e polipéptidos, sulfonamidas, trimetoprima e nitrofurantoína.

Dentro da classe das quinolonas tem sido observada resistência cruzada. O desenvolvimento da resistência à ciprofloxacina e a outras fluoroquinolonas tem sido observado nos estafilococos, especialmente resistentes à meticilina *S. Aureus*, *P. Aeruginosa*, *E. Coli* e *E. Faecalis* (ver tabela de microorganismos sensíveis).

São especialmente os doentes que são submetidos a longos tratamentos (por ex. com fibrose quística, osteomielite), ou que são extremamente sensíveis a infecções (por ex. em profilaxia selectiva em certos grupos de doentes neutropénicos, ventilação artificial) que mostram maior risco. A percentagem de estirpes resistentes pode ser sujeita a uma grande variedade local. É contudo recomendável a determinação regular da resistência.

Valores limite:

De acordo com a EUCAST foram definidos para a ciprofloxacina os seguintes valores limite para bactérias aeróbias:

- *Enterobacteriaceae*: $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ para sensíveis, $> 1 \mu\text{g/ml}$ para resistentes;
- *Pseudomonas* spp. $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ para sensíveis, $> 1 \mu\text{g/ml}$ para resistentes;
- *Acinetobacter* spp. $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ para sensíveis, $> 1 \mu\text{g/ml}$ para resistentes;
- *S. pneumoniae* $\leq 0.125 \mu\text{g/ml}$ para sensíveis, $> 2 \mu\text{g/ml}$ para resistentes;
- *Staphylococcus* spp. $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ para sensíveis, $> 1 \mu\text{g/ml}$ para resistentes;
- *H. influenzae* e *M. catarrhalis* $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ para sensíveis, $> 0.5 \mu\text{g/ml}$ para resistentes.

Os valores limite relativos a não-espécies são $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ para sensíveis, e $> 1 \mu\text{g/ml}$ para organismos resistentes.

A prevalência das resistências adquiridas pode variar geograficamente e com o tempo para as espécies seleccionadas e é necessário informação local das resistências, principalmente quando se tratam infecções graves. Como necessário, deve-se tentar procurar obter conselho de um perito quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

<i>Espécies frequentemente sensíveis</i>
Espécies aeróbicas Gram-negativo
<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema</i>
Aeróbios Gram-positivo
<i>Staphylococcus Coagulase-negative</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
MRSA*
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (susceptível à meticilina)
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i> PEN-R
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aeróbios Gram-negativo
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter</i> spp. produtor Amp-C
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Organismos inerentemente resistentes</i>
Aeróbios Gram-positivo
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Aeróbios Gram-negativo
<i>E. coli</i> multi-resistente
<i>Providencia</i> spp.

** MRSA são resistentes à ciprofloxacina e a ciprofloxacina não deve ser usada para tratar presumíveis ou conhecidas infecções de MRSA a não ser que o organismo seja conhecidamente susceptível.*

Abreviaturas:

ESBL: Beta-lactamases de largo espectro

MRSA: *Staphylococcus aureus* metilicilina-resistente

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

A ciprofloxacina é rápida e completamente absorvida após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 0.5-2 horas após a administração de 50-1000 mg p.o. e varia de 0.3-5.9 mg/l. Existe uma correlação linear entre a dose por um lado e a concentração plasmática e o área sobre a curva (AUC) por outro lado. A biodisponibilidade da ciprofloxacina após administração oral é entre 70% e 85%.

A biodisponibilidade é reduzida se são utilizados concomitantemente antiácidos que contenham hidróxido de alumínio e/ou magnésio, e sais de cálcio e ferro.

Não ocorre acumulação em doses repetidas (duas vezes ao dia). Doze horas após a administração intravenosa de 200 mg a concentração plasmática continua tão elevada quanto os valores CIM da maioria dos patogénicos clínicos relevantes (aproximadamente 0.1 µg/ml).

Distribuição:

No estacionário o volume de distribuição aparente da ciprofloxacina está situada entre 1.7 e 2.7 l/kg. Esta volume de distribuição relativamente elevado indica uma penetração efectiva em tecidos e fluído. Isto aplica-se à biliar, rins, vesícula biliar e tecido do fígado. As concentrações no tecido pulmonar, tecido ginecológico e fluído e tecido da próstata foram também significativamente superiores às concentrações séricas.

A concentração de ciprofloxacina no fluído vesicular, linfa, secreção nasal, fluído peritoneal, saliva e tecidos gordos é aproximadamente metade da concentração sérica. A concentração de ciprofloxacina na expectoração é cerca de 50-70% da concentração sérica.

Estudos em animais mostraram que a ciprofloxacina passa a placenta e é excretada no leite materno.

A ligação da ciprofloxacina às proteínas plasmáticas é de 16%-28% e não depende da concentração e do pH (determinado por meio de ultrafiltração).

Biotransformação:

A ciprofloxacina é maioritariamente excretada na forma não modificada. Grande parte é convertida em desetileno-, sulfo-, oxo- e formilciprofloxacina. Todos os metabolitos são activos, mas num grau inferior à ciprofloxacina.

Eliminação:

Após a administração oral da ciprofloxacina é excretada aproximadamente 70% inalterada e após administração intravenosa aproximadamente 77%. Após administração oral 45% é excretada inalterada na urina e 25% é excretada nas fezes. Após administração intravenosa 62% é excretada inalterada na urina e 15% é excretada nas fezes. Após administração oral e intravenosa, 19% e 12% respectivamente, da ciprofloxacina é excretada na urina e fezes na forma de metabolitos. Um grande número de metabolitos após administração oral indica algum grau de metabolismo de primeira-passage, formando principalmente sulfociprofloxacina. A depuração corporal total de ciprofloxacina é independente da dose e permanece inalterada em casos de administração múltipla. A depuração renal constitui cerca de 60-70% da depuração corporal total e é aproximadamente 3 vezes superior que a depuração de creatinina. A depuração renal ocorre através da filtração glomerular e secreção tubular activa.

O tempo de semi-vida da ciprofloxacina após doses orais únicas ou múltiplas é de 3.4 e 6.9 horas.

Após doses intravenosas únicas e múltiplas o tempo de semi-vida é de 3-4.6 horas.

Características no doente:

Em doentes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min) o tempo de semi-vida é prolongada por um factor de 2.

O tempo de semi-vida de eliminação da ciprofloxacina não é alterada com a idade.

A farmacocinética de ciprofloxacina em crianças com fibrose quística difere da de crianças sem esta doença, e só é recomendável aplicar doses em crianças com fibrose quística. A administração oral de 20 mg/kg, duas vezes ao dia, em crianças com fibrose quística é comparável aos obtidos em adultos que estão a ser tratados com doses orais de 750 mg, duas vezes ao dia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Tal como com outros inibidores de girase, a ciprofloxacina pode induzir lesões das articulações durante a fase de crescimento de animais jovens.

A ciprofloxacina é potencialmente neurotóxica e causa defeitos reversíveis nos testes em casos de doses elevadas. A mutagenicidade da ciprofloxacina não foi indicada em estudos de mutagenicidade. No entanto, tal como outras quinolonas a ciprofloxacina é fototóxica em animais expostos a valores relevantes para os seres humanos. O potencial fototóxico, fotomutagénico e fotocarcinogénico da ciprofloxacina é comparável ao de outros inibidores de girase. Foram observados outros efeitos pré-clínicos apenas em níveis de exposições considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição dos seres humanos o que no que respeita à segurança dos seres humanos é negligível.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ácido láctico (E 270)

Cloreto de sódio

Ácido clorídrico (E 507) para ajuste de pH

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Ciprofloxacina Hikma não pode ser misturada com soluções que não sejam estáveis a um pH de aproximadamente 4.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos excepto os descritos na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não refrigerar ou congelar.

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior até à sua utilização para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de vidro transparente tipo I, fechado com uma rolha de borracha de clorobutilo e uma cápsula de alumínio com fli-off.

Tamanho das embalagens: 1, 5, 10 ou 20 frascos para injectáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Utilizar apenas soluções incolores e frascos para injectáveis não danificados.
Apenas para administração única. Qualquer solução não utilizada e o frasco para injectáveis devem ser adequadamente eliminados, de acordo com os requisitos locais.
Para ser utilizada imediatamente após a abertura do frasco para injectáveis.

Ciprofloxacina Hikma é compatível com solução fisiológica de cloreto de sódio, solução de Ringer, solução de lactato de Ringer, solução de glucose 50 mg/ml (5%) ou 100 mg/ml (10%) e solução de glucose 50 mg/ml (5%) com solução de cloreto de sódio 2.25 mg/ml (0.225%) ou 4.5 mg/ml (0.45%) e solução de frutose 10%. A compatibilidade com estas soluções foi provada em concentrações de ciprofloxacina de 1 mg/ml. A estabilidade química e física de utilização foi demonstrada imediatamente após diluição, após 24 horas a 2-8°C e após 24 horas à temperatura ambiente. A menos que seja provada compatibilidade, a solução para perfusão deve ser sempre administrada em separado. A solução reconstituída deve ser inspeccionada visualmente para partículas e descoloração antes de ser administrada. A solução reconstituída é incolor.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda.
Estrada do Rio da Mó nº. 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem – SNT
Portugal
Tel.: +351 21 960 84 10
Fax: +351 21 961 51 02
E-mail: geral@hikma.pt

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ciprofloxacina Hikma 200 mg/100 ml, solução para perfusão
ciprofloxacina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de solução para perfusão contém: lactato de ciprofloxacina equivalente a 2 mg de ciprofloxacina.
Cada frasco para injectáveis de 100 ml contém 200 mg de ciprofloxacina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido láctico (E270), cloreto de sódio, ácido clorídrico (E507) e água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de usar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Consultar o folheto informativo.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior até à sua utilização para proteger da luz.
Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

Qualquer solução não utilizada e o frasco para injectáveis devem ser adequadamente eliminados, de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda.
Estrada do Rio da Mó nº. 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem – SNT
Portugal
Tel.: +351 21 960 84 10
Fax: +351 21 961 51 02
E-mail: geral@hikma.pt

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote {xxxxxxx}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ciprofloxacina Hikma 200 mg/100 ml, solução para perfusão
Ciprofloxacina
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de usar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot {xxxxxx}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

Apresentação de 200 mg/100 ml: 100 ml

6. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Ciprofloxacina Hikma 200 mg/100 ml, solução para perfusão ciprofloxacina

Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Ciprofloxacina Hikma e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Ciprofloxacina Hikma
3. Como utilizar Ciprofloxacina Hikma
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ciprofloxacina Hikma
6. Outras informações

1. O QUE É CIPROFLOXACINA HIKMA E PARA QUE É UTILIZADO

Ciprofloxacina Hikma é um antibiótico.

Ciprofloxacina Hikma está indicado no tratamento de infecções graves e/ou com risco de vida causadas por agentes patogénicos sensíveis à ciprofloxacina. As seguintes infecções podem ser tratadas intravenosamente (através do sangue) com Ciprofloxacina Hikma:

- infecções complicadas do tracto urinário
- algumas infecções do tracto respiratório inferior incluindo pneumonia
- infecções complicadas da pele e dos tecidos moles
- infecções nos ossos

Crianças e Adolescentes:

Ciprofloxacina Hikma também pode ser usada no tratamento de infecções agudas do tracto respiratório inferior, provocadas pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 5-17 anos que sofram de fibrose quística (também chamada *mucoviscidose*), uma doença hereditária de glândulas específicas. Esta doença afecta os pulmões, as glândulas sudoríferas e o sistema digestivo causando problemas respiratórios e digestivos crónicos.

2. ANTES DE UTILIZAR CIPROFLOXACINA HIKMA

Não utilize Ciprofloxacina Hikma:

- se tem reacção alérgica conhecida (hipersensibilidade) à ciprofloxacina ou a qualquer outro componente de Ciprofloxacina Hikma ou a outros medicamentos do tipo das quinolonas
- em crianças com idade inferior a 5 anos
- em crianças e adolescentes em crescimento excepto no tratamento de infecções agudas do tracto respiratório inferior provocadas pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa* em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 5-17 anos que sofram de fibrose quística
- em doentes com história de lesões tendinosas relacionadas com a administração de fluoroquinolonas
- se está grávida ou pretende engravidar
- se está a amamentar
- se Ciprofloxacina Hikma e a tizanidina (usada para tratar espasmos musculares) estão a ser administradas ao mesmo tempo

Tome especial cuidado com Ciprofloxacina Hikma

Consulte o seu médico se alguma das precauções e avisos descritos a seguir se lhe aplicam ou se lhe aplicaram no passado.

Antes de começar o tratamento – se sofre ou sofreu alguma das seguintes doenças:

- convulsões (ataque apoplético), epilépia ou outra doença cerebral, como por exemplo redução da circulação sanguínea no cérebro, ataque ou aumento da sensibilidade às convulsões, uma vez que os possíveis efeitos secundários da ciprofloxacina podem causar danos cerebrais.
- aumento do batimento cardíaco com risco de vida (torsades de points). Se sofre desta doença, deve consultar o seu médico.
- miastenia grave (um tipo particular de debilidade muscular). A ciprofloxacina pode agravar os sintomas desta doença. Caso ocorra algum sintoma indicativo do agravamento da miastenia grave, deve consultar o seu médico.
- insuficiência hepática ocorrida no passado. Quando ocorrem sintomas, tal como o amarelecimento da pele ou da zona branca dos olhos, deve consultar imediatamente o seu médico.
- insuficiência renal significativa. O seu médico verificará cuidadosamente a sua função renal.
- defeito da glucose-6-fosfato desidrogenase (doença hereditária das células vermelhas do sangue resultante do defeito desta enzima). Se você ou alguém da sua família sofre desta doença, deve consultar o seu médico. Pode ocorrer uma destruição acentuada das células vermelhas do sangue (reação hemolítica), causando anemia. Os sintomas da anemia são a sensação de fraqueza e em casos mais graves, falta de fôlego e pele pálida.

Durante ou após o tratamento – se ocorrer alguma das seguintes situações:

- sensação de depressão ou confusão após administração de Ciprofloxacina Hikma. Nestes casos deve consultar imediatamente o seu médico.
- inflamação e dor temporária dos tendões, em particular do tendão de Aquiles. Este medicamento pode provocar estes efeitos secundários, principalmente se é idoso ou toma algum medicamento pertencente ao grupo dos esteróides, como por exemplo a hidrocortisona.
- Se sentir algum destes sintomas deve consultar imediatamente o seu médico e descansar a respectiva perna.
- diarreia forte e contínua, eventualmente com sangue e muco, durante o tratamento. Neste caso deve consultar imediatamente o seu médico, uma vez que pode estar com uma inflamação grave do intestino grosso (colite pseudomembranosa). Esta situação coloca a sua vida em risco e pode ser fatal.
- aumento da sensibilidade da pele ao sol ou à luz UV. Deve evitar longas exposições à luz solar forte, às lâmpadas solares ou outras fontes de radiação UV.
- Se a exposição à luz solar ou à luz UV for inevitável, use um creme solar para se proteger.
- Se mesmo assim ocorrerem sintomas, tais como febre, erupção cutânea, comichão, pequenas manchas vermelhas na pele, deve consultar o seu médico uma vez que o tratamento pode ter de ser interrompido.
- reações alérgicas após a primeira administração deste medicamento. Neste caso deve consultar imediatamente o seu médico. Os sinais destas reações são: descida súbita da pressão sanguínea, palidez, agitação, pulsação fraca/rápida, pele húmida e fria, tonturas. Em casos muito raros estas reações alérgicas podem levar à ocorrência do estado de choque com risco de vida.
- reações locais após administração deste medicamento. Estas reações podem ocorrer principalmente para durações do tempo de perfusão de 30 minutos ou menos. Podem ter a forma de reações dermatológicas locais, tais como vermelhidão da pele, irritação ou dor, que habitualmente desaparecem rapidamente quando terminada a perfusão. Se estas reações reaparecerem ou se agravarem durante a perfusão seguinte não devem ser administradas mais doses.
- cristalúria (presença de cristais na urina com desconforto ao urinar). Neste caso consulte o seu médico uma vez que a sua urina precisa ser analisada. Além disso, deve beber uma quantidade de água suficiente (cerca de 1.5-2 litros diários).

- teste do *Mycobacterium tuberculosis*. Informe o seu médico se está a ser tratado com Ciprofloxacina Hikma uma vez que o resultado do teste pode ser falseado.

Utilizar Ciprofloxacina Hikma com outros medicamentos

Se Ciprofloxacina Hikma e um dos seguintes medicamentos forem administrados em simultâneo, devem tomar-se precauções especiais:

- teofilina (usada para tratar a asma), clozapina (usada para tratar a esquizofrenia), tacrina (usada para tratar os sintomas da doença de Alzheimer), ropinirol (usado para tratar a doença de Parkinson) e tizanidina (usada para tratar os espasmos musculares).

Se utiliza um destes medicamentos ao mesmo tempo que a ciprofloxacina será monitorizado quanto aos sinais de sobredosagem. As substâncias anteriormente mencionadas são metabolizadas pela acção de uma enzima específica (CYP1A2). A ciprofloxacina inibe a acção desta enzima, pelo que pode haver um aumento da quantidade destas substâncias no sangue.

- certos agentes anti-inflamatórios (ex. ibuprofeno, naproxeno, mas não o ácido acetilsalicílico), se a ciprofloxacina é administrada em doses elevadas, podem causar convulsões epilépticas.
- ciclosporina (usada para evitar as reacções de rejeição após o transplante de órgãos).
- Nestes casos a função renal deve ser frequentemente avaliada (duas vezes por semana).
- anticoagulantes orais (usada para prevenir a formação de coágulos sanguíneos, ex. varfarina). Isto pode levar ao aumento do tempo de coagulação, pelo que este parâmetro deve ser monitorizado.
- glibenclamida (usada para tratar a diabetes). Pode aumentar o efeito da glibenclamida (níveis muito baixos de açúcar no sangue).
- probenecid (usado para tratar a gota). O nível de ciprofloxacina no sangue pode aumentar.
- fenitoína (usada para tratar a epilepsia). O nível deste medicamento no sangue pode aumentar ou diminuir.
- cafeína (usada como estimulante), pentoxifilina (usada para tratar as perturbações circulatórias dos membros) e mexiletina (usada para tratar os batimentos cardíacos irregulares). O nível destes medicamentos no sangue pode aumentar.
- metotrexato (usado para tratar o cancro ou suprimir o sistema imunitário). O seu médico irá monitorizar os sinais de sobredosagem do metotrexato.
- ciprofloxacina pode inibir a eliminação do metotrexato por via renal, causando um aumento do nível de metotrexato no sangue.
- pré-medicamentos (usados antes da indução da anestesia): recomenda-se que os pré-medicamentos opiáceos, (ex. papaveretum) ou os pré-medicamentos opiáceos usados em conjunto com os pré-medicamentos anticolinérgicos, (ex. atropina ou hioscina) não sejam administrados em simultâneo com a ciprofloxacina, uma vez que os níveis séricos de ciprofloxacina são reduzidos. A co-administração de ciprofloxacina e pré-medicamentos benzodiazepínicos demonstrou não afectar os níveis plasmáticos de ciprofloxacina. Contudo, uma vez que foi reportada a redução da depuração do diazepam, com um prolongamento da semi-vida durante a co-administração de ciprofloxacina e diazepam, e em casos muito raros com midazolam, recomenda-se a cuidadosa monitorização da terapêutica com benzodiazepinas.

Se se lhe aplica uma das situações anteriormente referidas, o seu médico pode decidir prescrever-lhe outro medicamento ou ajustar a dose de Ciprofloxacina Hikma ou do outro medicamento.

É aconselhável nunca usar vários medicamentos em simultâneo sem consultar primeiro o seu médico.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e aleitamento

Não deve ser administrada Ciprofloxacina Hikma durante a gravidez. Deve consultar o seu médico se está grávida ou pretende engravidar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

A ciprofloxacina passa para o leite materno. Não deve amamentar o seu bebê durante o tratamento com ciprofloxacina, devido ao risco de mal-formações da cartilagem das articulações ou outros efeitos perigosos na criança lactente. Deve consultar o seu médico se está amamentar o seu bebê. Peça conselho ao seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A ciprofloxacina pode reduzir a sua atenção. Se sofre de vertigens, não conduza ou opere máquinas, o que requiere a sua completa atenção.

Informações importantes sobre alguns componentes de Ciprofloxacina Hikma

Se estiver a fazer uma dieta pobre em sódio, tenha em conta que 100 ml de Ciprofloxacina Hikma contém 15.4 mmol de sódio (equivalente a 354 mg).

3. COMO UTILIZAR CIPROFLOXACINA HIKMA

Dosagem

A dosagem de Ciprofloxacina Hikma é estabelecida com base na gravidade e no tipo de infecção, na sensibilidade do(s) agente(s) patogénico(s), na sua idade, peso e função renal.

A dose normal nos adultos é de 200-400 mg de ciprofloxacina, duas vezes ao dia.

No caso de infecções graves a dose pode ser aumentada até um máximo de 1200 mg por dia (400 mg, três vezes ao dia).

Crianças e adolescentes

No tratamento de infecções pulmonares agudas provocadas pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa* em crianças e adolescentes (5-17 anos) com fibrose quística, é administrada uma dose de 15 mg de ciprofloxacina por kg de peso corporal, duas vezes ao dia, ou 10 mg de ciprofloxacina por kg de peso corporal, três vezes ao dia (dose máxima diária de 1200 mg).

Ajustamento da dosagem

Se tem mais de 65 anos de idade, o seu médico pode receitar-lhe uma dose com base na sua função renal e gravidade da doença.

Se tem problemas de rins deve informar o seu médico. Ele/ela podem achar necessário ajustar a sua dose em caso de redução da função renal.

Método e via de administração

Ciprofloxacina Hikma deve ser administrado por perfusão intravenosa de curta duração (perfusão numa veia) durante 30 a 60 minutos.

Duração do tratamento

A duração do tratamento com Ciprofloxacina Hikma é feita com base na gravidade da infecção, do efeito do tratamento e da sensibilidade do(s) agente(s) patogénico(s).

O tratamento deve prolongar-se pelo menos mais três dias após o desaparecimento dos sinais da infecção.

O tratamento de infecções pulmonares agudas em crianças e adolescentes com fibrose quística deverá durar 10-14 dias.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, Ciprofloxacina Hikma pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos secundários têm sido relatadas em 5-14% dos doentes que estão a receber ciprofloxacina.

Os efeitos secundários mais frequentes afectam o estômago e intestino, o sistema nervoso e a pele e os tecidos conectivos.

Para mais detalhes relativamente aos efeitos secundários ver secção 2, “Tome especial cuidado com Ciprofloxacina Hikma – Durante ou após o tratamento”.

A frequência dos efeitos secundários é classificada nas seguintes categorias:

Muito frequentes:	em mais que 1 em 10 doentes
Frequentes:	em mais que 1 em 100 doentes, mas menos que 1 em 10 doentes
Pouco frequentes:	em mais que 1 em 1.000 doentes, mas menos que 1 em 100 doentes
Raros:	em mais que 1 em 10.000 doentes, mas menos que 1 em 1.000 doentes
Muito raros:	em menos de 1 em 10.000 doentes, incluindo relatos isolados.

Frequentes:

- alterações do paladar (normalmente reversível após interrupção do tratamento), vertigens, cefaleias, dificuldade em dormir (insónia), ansiedade (agitação), confusão
- náuseas, diarreia
- erupção cutânea

Pouco frequentes:

- infecção fúngica (monilíase)
- aumento das células eosinofílicas (eosinofilia), redução dos glóbulos brancos sanguíneos (leucopénia) o que aumenta a susceptibilidade para infecções
- inflamação de uma veia relacionada com a formação de coágulos sanguíneos (tromboflebite); em que a veia é, muitas vezes, sentida como uma fibra dura suave coberta por pele vermelha.
- vômitos, perturbações digestivas, flatulência, perda de apetite, dor abdominal.
- comichão (prurido), erupções consistente em manchas e pápulas, borbulhas (erupções maculopapulares), erupção cutânea caracterizada pelo aparecimento de manchas vermelhas e prurido intenso (urticária).
- dores nas articulações (artralgia).
- sensação geral de fraqueza, cansaço (astenia), irritação ou dor no local da injeção.
- aumento dos níveis de creatinina ou dos níveis de ureia no sangue, alteração dos resultados dos testes da função hepática, pigmento da biliar no sangue (bilirrubinemia) e aumento do nível de uma certa enzima do fígado (fosfatase alcalina).
- embolismo pulmonar, dificuldade em respirar (dispneia), edema pulmonar, hemorragia nasal (epistaxis), escarros de sangue, hemorragia pulmonar (hemoptise) e soluços.

Raros:

- redução dos glóbulos vermelhos (anemia), aumento dos glóbulos brancos (leucocitose), alteração dos valores de protrombina (factor de coagulação), redução da plaquetas sanguíneas (trombocitopenia) com formação de nódos negros e tendência para sangrar, aumento das plaquetas no sangue (trombocitose).
- inchaço dos membros e da face (edema periférico e facial), inchaço repentino da face ou pescoço com dificuldade em respirar e/ou comichão ou erupção cutânea, muitas vezes como reacção alérgica (edema angioneurótico), reacções alérgicas, febre devido à administração do medicamento, reacção alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas (reacção anafiláctica).
- aumento do açúcar no sangue (hiperglicémia).
- ansiedade, pesadelos, depressão graves, ver coisas ou ouvir vozes que não existem (alucinações).
- redução do paladar, alteração de sensação (parestesia), agitação (tremores), espasmos/ contrações involuntárias desordenadas de músculos (convulsões), dores de cabeça graves (enxaqueca).
- alterações da visão, tais como visão dupla (diplopia), e visão dos objectos de determinadas cores (cromatopsia).
- zumbidos nos ouvidos (tinnitus), surdez transitória (especialmente para as frequências altas).
- aumento da frequência cardíaca (taquicardia).
- desmaio (síncope), dilatação dos vasos sanguíneos (vasodilatação)
- dificuldade em respirar (dispneia), inchaço das cordas vocais (laringite) com dificuldade em respirar (edema da laringe).

- diarreia grave e contínua, possivelmente com sangue e muco, devido a uma inflamação grave do intestino grosso (colite pseudomembranosa), infecção fúngica da boca (monilíase oral).
- pele ou parte branca dos olhos amareladas (icterícia), icterícia devido a uma condição em que a biliar não pode fluir normalmente do fígado (icterícia colestática), necrose das células do fígado.
- aumento de sensibilidade à luz (fotosensibilidade), eritema multiforme e eritema nodosum.
- dor muscular (mialgia), perturbações nas articulações (edema das articulações).
- insuficiência renal aguda, alteração da função renal, secreção vaginal devido a uma infecção fúngica (monilíase vaginal), sangue na urina (hematuria), presença de cristais na urina com desconforto quando passam para a urina (cristalúria), infecção renal com sangue na urina, febre e dor lateral (nefrite intersticial).
- transpiração.

Muito raros:

- redução dos glóbulos vermelhos devido a uma destruição extensiva deste tipo de células (anemia hemolítica), diminuição grave das células sanguíneas (pancitopenia), diminuição grave dos glóbulos brancos caracterizada por febre altas repentinas, dores de garganta e úlceras na boca (agranulocitose).
- estado que coloca a vida em perigo caracterizado por diminuição da pressão sanguínea abrupta, palidez, agitação, pulsação fraca/rápida, pele húmida, tonturas como resultado de uma alergia grave a este medicamento (choque anafilático), rash com prurido, febre, inchaço das articulações, dores musculares, erupções cutâneas (sintomas semelhantes aqueles que ocorrem na doença conhecida como doença linfática).
- perturbações no controlo do próprio comportamento e acções (reações psicóticas que levar a comportamentos destrutivos).
- insuficiência olfactiva (parosmia), perda de cheiro (anosmia, olfacto normalmente reversível após interrupção do tratamento), convulsões (crise epiléptica de grande mal), marcha insegura (instável), aumento da pressão na cabeça (hipertensão intracraniana), perda de coordenação muscular (ataxia), aumento da sensibilidade aos estímulos (hiperestesia), aumento da tensão no olho (hipertonía).
- batimento cardíaco irregular (arritmia ventricular), traço cardíaco anormal no electrocardiograma (*torsade de points*). Estes efeitos secundários foram observados predominantemente entre doentes com factores de risco para certas doenças cardíacas.
- inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) caracterizada por: pequenas manchas hemorrágicas na pele (petéquias), bolhas de sangue (hemorragias bolhosas), pequenas elevações sólidas e circunscritas da pele (pápulas), formação de crostas (tecidos mortos que se desprendem dos tecidos saudáveis (mudar a pele)).
- infecção fúngica no sistema gastrointestinal (monilíase gastrointestinal), inflamação do pâncreas (pancreatite).
- infecção do fígado (hepatite), destruição do tecido do fígado (necrose hepática celular, muito raramente resulta em insuficiência hepática que pode colocar a vida em perigo).
- erupção cutânea com manchas vermelhas (húmidas) e irregulares (eritema (exsudativo) multiforme) hematomas azul avermelhados da pele (eritema nodular), estado grave com febre (elevada), manchas vermelhas na pele, dor nas articulações e/ou infecção nos olhos (síndrome de Stevens-Johnson), reacção grave com febre e bolhas na pele/descamação da pele (síndrome de Lyell), manchas pequenas vermelhas arroxeadas (petéquias).
- inflamações dos tendões (tendinite, em particular do tendão de Aquiles), ruptura parcial ou totais do tendão (predominantemente no tendão de Aquiles), exacerbação dos sintomas de miastenia gravis (tipo específico de fraqueza muscular), dores musculares, inflamação do revestimento dos tendões (tenosinovite).
- aumento dos níveis de sanguíneos de amilase (enzima que metaboliza o amido) e lipase (enzima que metaboliza os lípidos).
- fadiga (astenia), alteração transitória da função renal a insuficiência renal transitória, reacção de fotosensibilidade (ver secção 4.4).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR CIPROFLOXACINA HIKMA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Ciprofloxacina Hikma após o prazo de validade impresso no embalagem exterior, a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

- Não refrigerar ou congelar.
- Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior até à sua utilização para proteger da luz.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Ciprofloxacina Hikma

A substância activa é o lactato de ciprofloxacina.

Cada frasco para injectáveis de 100 ml contém 200 mg de ciprofloxacina.

Os outros ingredientes são o ácido láctico (E270), cloreto de sódio, ácido clorídrico (E507) para ajuste de pH e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Ciprofloxacina Hikma e conteúdo da embalagem

Ciprofloxacina Hikma é uma solução para perfusão estéril, límpida e incolor ou ligeiramente amarelada.

Está embalada num frasco para injectáveis de vidro tipo I, transparente e incolor, contendo 100 ml de solução.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda.
Estrada do Rio da Mó nº 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem – SNT
Portugal
Tel.: ++351 21 960 84 10
Fax: ++351 21 961 51 02
E-mail: geral@hikma.pt

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Áustria: Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Infusionslösung
Alemanha: Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Lösung zur Intravenösen Anwendung
Irlanda: Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Solution for Infusion
Itália: Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Soluzione per Infusione Endovenosa
Reino Unido: Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Solution for Infusion
Holanda: Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Oplossing voor Intraveneuze Infusie

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Utilizar apenas soluções límpidas e frascos para injectáveis não danificados. Para ser utilizado imediatamente após a abertura do frasco para injectáveis. Apenas para administração única. Qualquer solução não utilizada e o frasco para injectáveis devem ser adequadamente eliminados, de acordo com os requisitos locais.

Ciprofloxacina Hikma é compatível com solução isotónica de cloreto de sódio, solução de Ringer, solução de lactato de Ringer, solução de glucose 50 mg/ml (5%) ou 100 mg/ml (10%) e solução de glucose 50 mg/ml (5%) com solução de cloreto de sódio 2.25 mg/ml (0.225%) ou 4.5 mg/ml (0.45%) e solução de frutose 10%. A compatibilidade com estas soluções foi provada em concentrações de ciprofloxacina de 1 mg/ml. A estabilidade química e física da solução diluída foi demonstrada imediatamente após diluição, após 24 horas a 2-8°C e após 24 horas à temperatura ambiente. A menos que seja provada a compatibilidade, a solução para perfusão deve ser sempre administrada em separado.

A solução diluída deve ser inspeccionada visualmente quanto a partículas e alteração da coloração antes de ser administrada. A solução diluída deve estar límpida.