

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ciplox 500 mg comprimidos revestidos por película
Ciplox 750 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película de Ciplox contém, como substância activa, o equivalente a 500 mg ou 750 mg de ciprofloxacina sob a forma de 582,4 mg ou 873,6 mg de cloridrato mono-hidratado de ciprofloxacina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).
Comprimido oblongo, de cor branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Deve ser dada especial atenção à informação disponível sobre resistência à ciprofloxacina antes de iniciar a terapia.

Devem ser consideradas as orientações oficiais quanto ao uso adequado de agentes antibacterianos.

Ciplox está indicado no tratamento das seguintes infecções (ver secções 4.4 e 5.1):

Adultos

Infecções do tracto respiratório inferior devidas a bactérias Gram-negativo:

- exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crónica
- infecções bronco-pulmonares na fibrose cística ou na bronquiectasia
- pneumonia

Otite média supurativa crónica

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

Infecções do tracto urinário

Uretrite gonocócica e cervicite

Orqui-epididimite incluindo casos devidos a *Neisseria gonorrhoeae*

Doença inflamatória pélvica incluindo casos devidos a *Neisseria gonorrhoeae*

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

Infecções do tracto gastrointestinal (ex. diarreia do viajante)

Infecções intra-abdominais

Infecções da pele e tecidos moles causadas por bactérias Gram-negativo

Otite externa maligna

Infecções dos ossos e articulações

Tratamento de infecções em doentes neutropénicos

Profilaxia de infecções em doentes neutropénicos

Profilaxia de infecções invasivas por *Neisseria meningitidis*

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

Crianças e adolescentes

Infecções bronco-pulmonares na fibrose cística causada por *Pseudomonas aeruginosa*

Infecções complicadas do tracto urinário e pielonefrite

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

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

O tratamento deve ser iniciado apenas por médicos com experiência no tratamento de fibrose cística e/ou infecções graves em crianças e adolescentes (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2. Posologia e modo de administração

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

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

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

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

Adultos

Indicação terapêutica		Dose diária (mg)	Duração total do tratamento (incluindo potencial tratamento inicial parentérico com ciprofloxacina)
Infecções do tracto respiratório inferior		500 mg 2xdia até 750 mg 2xdia	7 a 14 dias
Infecções do tracto respiratório superior	Exacerbação aguda de sinusite crónica	500 mg 2xdia até 750 mg 2xdia	7 a 14 dias
	Otite média supurativa crónica	500 mg 2xdia até 750 mg 2xdia	7 a 14 dias
	Otite externa maligna	750 mg 2xdia	28 dias até 3 meses
Infecções do tracto urinário	Cistite não complicada	250 mg 2xdia até 500 mg 2xdia	3 dias
		Nas mulheres pré-menopáusicas pode ser usada uma dose única de 500 mg	
	Cistite complicada, Pielonefrite não complicada	500 mg 2xdia	7 dias
	Pielonefrite complicada	500 mg 2xdia até 750 mg 2xdia	Pelo menos 10 dias, podendo ser continuado para além de 21 dias em algumas circunstâncias

			específicas (tais como abscessos)
	Prostatite	500 mg 2xdia até 750 mg 2xdia	2-4 semanas (aguda) até 4-6 semanas (crónica)
Infecções do tracto genital	Uretrite gonocócica e cervicite	500 mg como uma dose única	1 dia (dose única)
	Orqui-epididimite e doenças inflamatórias pélvicas	500 mg 2xdia até 750 mg 2xdia	Pelo menos 14 dias
Infecções do tracto gastrointestinal e infecções intra-abdominais	Diarreia causada por agentes patogénicos bacterianos incluindo <i>Shigella</i> spp. que não <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1 e tratamento empírico da diarreia grave do viajante	500 mg 2xdia	1 dia
	Diarreia causada por <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	500 mg 2xdia	5 dias
	Diarreia causada por <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2xdia	3 dias
	Febre tifóide	500 mg 2xdia	7 dias
	Infecções intra-abdominais por bactérias Gram-negativo	500 mg 2xdia até 750 mg 2xdia	5 a 14 dias
Infecções da pele e tecidos moles	500 mg 2xdia até 750 mg 2xdia	7 a 14 dias	
Infecções ósseas e articulares	500 mg 2xdia até 750 mg 2xdia	Máx. de 3 meses	
Tratamento de infecções ou profilaxia de infecções em doentes neutropénicos A ciprofloxacina deve ser co-administrada com agente(s) antibacteriano(s) adequado(s) de acordo	500 mg 2xdia até 750 mg 2xdia	A terapia deve ser continuada durante todo o período de neutropenia	

com as orientações oficiais.		
Profilaxia de infecções invasivas por <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg como uma dose única	1 dia (dose única)
Profilaxia e tratamento curativo de antraz pós-exposição por inalação para pessoas aptas a receber o tratamento por via oral quando clinicamente apropriado. A administração do fármaco deve ser iniciada tão cedo quanto o possível após a suspeita ou confirmação da exposição.	500 mg 2xdia	60 dias desde a confirmação da exposição ao <i>Bacillus anthracis</i>

Crianças e adolescentes

Indicação terapêutica	Dose diária (mg)	Duração total do tratamento (incluindo potencial tratamento inicial parentérico com ciprofloxacina)
Fibrose cística	20 mg/kg peso corporal 2xdia com um máx. de 750 mg por dose	10 a 14 dias
Infecções complicadas do tracto urinário e pielonefrite	10 mg/kg peso corporal 2xdia até 20 mg/kg peso corporal 2xdia com um máx. de 750 mg por dose	10 a 21 dias
Profilaxia e tratamento curativo de antraz pós-exposição por inalação para pessoas aptas a receber o tratamento por via oral quando clinicamente apropriado. A administração do medicamento deve ser iniciada tão cedo quanto o possível após suspeita ou confirmação de exposição.	10 mg/kg peso corporal 2xdia até 15 mg/kg peso corporal 2xdia com um máx. de 500 mg por dose	60 dias desde a confirmação da exposição ao <i>Bacillus anthracis</i>
Outras infecções graves	20 mg/kg peso corporal 2xdia com um máx. de 750 mg por dose	De acordo com o tipo de infecção

Idosos

Os doentes idosos devem receber uma dose seleccionada de acordo com a gravidade da infecção e com a taxa de depuração da creatinina do doente.

Compromisso renal e hepático

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

Taxa de Depuração da Creatinina [ml/min/1,73 m ²]	Creatinina Sérica [μmol/l]	Dose Oral [mg]
> 60	< 124	Ver Posologia Usual
30-60	124 a 168	250-500 mg a cada 12 h
< 30	> 169	250-500 mg a cada 24 h
Doentes em hemodiálise	> 169	250-500 mg a cada 24 h (após diálise)
Doentes em diálise peritoneal	> 169	250-500 mg a cada 24 h

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

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

Modo de administração

Os comprimidos devem ser engolidos, sem mastigar e com líquido. Podem ser tomados independentemente da hora das refeições. Se forem tomados com o estômago vazio, a substância activa é absorvida mais rapidamente. Os comprimidos de ciprofloxacina não devem ser tomados com produtos lácteos (ex. leite, iogurte) ou com sumos de fruta suplementados com minerais (ex. sumo de laranja suplementado com cálcio) (ver secção 4.5).

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

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa, a outras quinolonas ou a qualquer um dos excipientes,

Administração concomitante de ciprofloxacina e tizanidina (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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) revelaram no dia +42 uma incidência de artropatia suspeita de estar relacionada com o fármaco (diferenciada a partir de sinais e sintomas clínicos relacionados com as articulações) de 7,2% e 4,6%. A incidência de artropatia relacionada com o fármaco após 1 ano de follow-up foi de 9,0% e 5,7%, respectivamente. O aumento, ao longo do tempo, de casos de artropatia suspeita de estar relacionada com o fármaco não foi estatisticamente significativo entre os grupos. O tratamento deve ser iniciado somente após uma criteriosa avaliação benefício/risco, devido a possíveis efeitos adversos associados às articulações e/ou tecidos adjacentes.

Infecções 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.

Infecções complicadas do tracto urinário e pielonefrite

Deve considerar-se o tratamento com ciprofloxacina de infecções 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 infecções graves específicas

Outras infecções graves de acordo com as orientações oficiais, ou após cuidadosa avaliação do benefício/risco quando outros tratamentos não possam ser usados, ou após falha da terapêutica convencional e quando a documentação microbiológica possa justificar a utilização de ciprofloxacina.

A utilização de ciprofloxacina para outras infecções graves específicas que não as supramencionadas não foi avaliada em ensaios clínicos e a experiência clínica é limitada. Consequentemente, aconselha-se precaução no tratamento de doentes com estas infecções.

Hipersensibilidade

Podem ocorrer reacções alérgicas ou de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e reacções anafilactóides, após uma dose única (ver secção 4.8) e podem ser ameaçadoras da vida. Se tais reacções ocorrerem, a ciprofloxacina deve ser descontinuada e é requerido um tratamento médico adequado.

Sistema musculoesquelético

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

Pode ocorrer tendinite e ruptura dos tendões (especialmente do tendão de Aquiles), por vezes bilateral, com ciprofloxacina, logo nas primeiras 48 horas de tratamento. A inflamação e a ruptura do tendão podem ocorrer até vários meses após a descontinuação do tratamento com ciprofloxacina. O risco de tendinopatia pode ser aumentado em doentes idosos ou em doentes sob terapia concomitante com corticosteróides (ver secção 4.8).

Se surgir qualquer sinal de tendinite (ex. edema doloroso, inflamação), o tratamento com ciprofloxacina deve ser interrompido. Deve ter-se o cuidado de manter o membro afectado em repouso.

A ciprofloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes com miastenia gravis (ver secção 4.8).

Fotossensibilidade

A ciprofloxacina demonstrou causar reacções de fotossensibilidade. Os doentes a tomar ciprofloxacina devem ser aconselhados a evitar a exposição directa à luz solar 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 raros 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 reacções 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.

Foram notificados casos de polineuropatia (baseado em sintomas neurológicos tais como dor, queimadura, perturbações sensoriais ou fraqueza muscular, isolados ou em combinação) em doentes a receberem ciprofloxacina. A ciprofloxacina deve ser descontinuada em doentes que experienciem sintomas de neuropatia, incluindo dor, queimadura, formigueiro, entorpecimento, e/ou fraqueza, de forma a prevenir o desenvolvimento de uma situação 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. hipocalemia, 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 Ciplox, 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 contra-indicados 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 reacções 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 reacções 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 seleccionar bactérias resistentes à ciprofloxacina durante tratamentos de longa duração e aquando do tratamento de infecções nosocomiais e/ou infecções causadas por espécies de *Staphylococcus* e *Pseudomonas*.

Citocromo P450

A ciprofloxacina inibe o CYP1A2, pelo que pode aumentar as concentrações séricas de substâncias metabolizadas por esta enzima, administradas concomitantemente (ex. teofilina, clozapina, olanzapina, ropinirol, tizanidina, duloxetine). A co-administração de ciprofloxacina e tizanidina está contra-indicada. Assim, os doentes que estejam a tomar estas substâncias concomitantemente com ciprofloxacina devem ser monitorizados de

perto para detecção 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).

Interacção com testes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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 anti-ácidos pertencentes à classe dos bloqueadores dos receptores H₂.

Alimentos e produtos lácteos

O cálcio dietético, como parte integrante de uma refeição normal, não afecta 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 C_{max} e AUC da ciprofloxacina.

Efeitos da ciprofloxacina noutros medicamentos:

Tizanidina

A tizanidina não deve ser administrada conjuntamente com a ciprofloxacina (ver secção 4.3). Num estudo clínico com indivíduos saudáveis ocorreu um aumento na concentração sérica de tizanidina (aumento da C_{max}: 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 reacções tóxicas associadas ao metotrexato. O uso concomitante não é recomendado (ver secção 4.4).

Teofilina

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

Outros derivados das xantinas

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

Fenitoína

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

Ciclosporina

Foi observado um aumento transitório da concentração de creatinina aquando da administração concomitante de ciprofloxacina e ciclosporina. É portanto necessário efectuar 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 acção 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 interacção 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%, respectivamente. É recomendado proceder à monitorização dos efeitos secundários 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 interacção com efeitos secundários 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%, respectivamente. 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, directos ou indirectos, 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 afectar os tempos de reacção. 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 ≥ 1/100 a < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raros ≥ 1/10000 a < 1/1000	Muito raros < 1/10000	Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações		Superinfecções 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 Agranulocitose Pancitopenia (perigo de vida) Depressão da medula óssea (perigo de vida)	
Doenças do sistema imunitário			Reacção alérgica Edema alérgico/ angioedema	Reacção anafiláctica Choque anafiláctico (perigo de vida) (ver secção 4.4) Reacção do tipo doença do soro	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia	Hiperglicemia		
Perturbações do foro psiquiátrico		Hiperactividade psicomotora/ agitação	Confusão e desorientação Reacção de ansiedade Sonhos anormais Depressão (potencialmente culminando em ideação suicida, tentativa de suicídio ou suicídio consumado) (ver secção 4.4) Alucinações	Reacções 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 (incluindo estados epilépticos convulsivos) (ver secção 4.4) Vertigem	Enxaqueca Coordenação alterada Perturbações da marcha Alterações do nervo olfactivo Hipertensão intracraniana	Neuropatia periférica (ver secção 4.4)
Afecções oculares			Perturbações visuais (ex.: diplopia)	Distorção visual das cores	
Afecções do ouvido e do labirinto			Zumbidos Perda da audição/ Audição comprometida		

Cardiopatias			Taquicardia		Arritmia ventricular e torsades de pointes (notificadas predominantemente em doentes com factores 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 gastrointestinais	Náusea Diarreia	Vómitos Dores gastrointestinais e abdominais Dispepsia Flatulência		Pancreatite	
Afecções 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)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas		Erupção cutânea Prurido Urticária	Reacções 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 exantematosa generalizada aguda (PEGA)
Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso		Dor musculoesquelética (ex. dor nas extremidades, dor lombar, dor no peito) Artralgia	Mialgia Artrite Aumento do tónus muscular e câibras	Fraqueza muscular Tendinite Ruptura do tendão (predominantemente tendão de	

				Aquiles) (ver secção 4.4) Exacerbação dos sintomas de miastenia gravis (ver secção 4.4)	
Doenças renais e urinárias		Compromisso renal	Falência renal Hematúria Cristalúria (ver secção 4.4) Nefrite tubulo-intersticial		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia Febre	Edema Suores (hiperidrose)		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Amilase aumentada		Aumento do índice normalizado internacional (INR) (em doentes tratados com antagonistas da vitamina K)

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).

4.9 Sobredosagem

Foi relatado 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 activado), 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 efectuar-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: J01MA02

Mecanismo de acção

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

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica:

A eficácia depende sobretudo da relação entre a concentração máxima sérica (C_{max}) e a concentração mínima inibitória (CMI) da ciprofloxacina para um agente patogénico e da relação entre a área sob a curva (AUC) e a CMI.

Mecanismo de resistência

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

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

Foi notificada resistência mediada por plasmídeos codificada por genes-*qnr*.

Espectro de actividade antibacteriana

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

Recomendações EUCAST

Microrganismos	Sensível	Resistente
Enterobacteria	S < 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
Pseudomonas	S < 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
Acinetobacter	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Staphylococcus spp. ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Concentrações críticas relacionadas com não espécies*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

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

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e ao longo do tempo para espécies seleccionadas e é desejável informação local sobre a resistência, em particular ao tratar infecções graves. Quando necessário, deve procurar-se ajuda de um especialista quando a prevalência de resistência local é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

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

ESPÉCIES GERALMENTE SENSÍVEIS
Microrganismos aeróbios Gram-positivo <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Microrganismos aeróbios Gram-negativo <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> *

<i>Neisseria meningitidis</i> Pasteurella spp. Salmonella spp.* Shigella spp.* Vibrio spp. <i>Yersinia pestis</i>
Microrganismos anaeróbios Mobiluncus
Outros microrganismos <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPÉCIES PARA AS QUAIS A RESISTÊNCIA ADQUIRIDA PODE SER UM PROBLEMA
Microrganismos aeróbios Gram-positivo <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus spp.</i> (2)
Microrganismos aeróbios Gram-negativo <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* Campylobacter spp. +* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * Providencia spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
Microrganismos anaeróbios Peptostreptococcus spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ORGANISMOS INERENTEMENTE RESISTENTES
Microrganismos aeróbios Gram-positivo Actinomyces <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Microrganismos aeróbios Gram-negativo <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Microrganismos anaeróbios Excepto como acima listado
Outros microrganismos <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* Foi demonstrada eficácia clínica nas condições clínicas aprovadas para isolados sensíveis. + Taxa de resistência $\geq 50\%$ em um ou mais países da UE. (\$) Sensibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquirida (1): Foram efectuados estudos em animais experimentais infectados por inalação de esporos de <i>Bacillus anthracis</i> ; estes estudos revelaram que o início precoce do antibiótico após a exposição evita a ocorrência da doença, se o tratamento for efectuado para a diminuição do número de esporos no organismo sob a dose infecciosa. O uso recomendado em humanos é baseado primariamente em dados de sensibilidade in-vitro e em dados experimentais animais, conjuntamente com dados limitados em humanos. Dois meses de duração de tratamento no adulto com ciprofloxacina por via oral, administrada na dose de 500 mg duas vezes ao dia, é considerado como efectivo na prevenção da infecção por antraz no Homem. O médico assistente deve considerar os documentos consensuais nacionais e/ou internacionais sobre o tratamento com antraz. (2): O <i>S. aureus</i> metilino-resistente expressa muito frequentemente co-resistência às fluoroquinolonas. A taxa de resistência à metilina é cerca de 20 a 50% de entre todas as espécies estafilocócicas e é normalmente mais elevada em isolados nosocomiais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Doses únicas de 100-750 mg produzem concentrações séricas máximas (C_{max}) dependentes da dose entre 0,56 e 3,7 mg/l. As concentrações séricas aumentam proporcionalmente com a dose até 1000 mg.

A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 70-80%.

Demonstrou-se que uma dose oral de 500 mg administrada a cada 12 horas produz uma área sob a curva das concentrações séricas e tempo (AUC) equivalente àquela produzida por uma perfusão intravenosa de 400 mg de ciprofloxacina administrada durante 60 minutos a cada 12 horas.

Distribuição

A ligação da ciprofloxacina às proteínas é baixa (20-30%). A ciprofloxacina está presente no plasma predominantemente sob a forma não-ionizada e tem um amplo volume de distribuição no estado estacionário de 2-3 l/kg de peso corporal. A ciprofloxacina atinge elevadas concentrações em vários tecidos tais como pulmões (fluido epitelial, macrófagos alveolares, tecidos de biopsia), seios perinasais, lesões inflamatórias (fluido de vesículas

provocadas por cantárida), e tracto urogenital (urina, próstata, endométrio) onde são atingidas concentrações totais excedendo as concentrações plasmáticas.

Metabolismo

Foram referidas baixas concentrações de quatro metabolitos, os quais foram identificados como: desetlenociprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), oxociprofloxacina (M3) e formilciprofloxacina (M4). Os metabolitos evidenciam uma actividade antimicrobiana in vitro, mas em menor grau que o composto original.

A ciprofloxacina é conhecida como sendo um inibidor moderado das iso-enzimas CYP450 1A2.

Eliminação

A ciprofloxacina é excretada na sua maior parte inalterada tanto por via renal como, em menor extensão, através das fezes. A semi-vida de eliminação sérica em indivíduos com função renal normal é aproximadamente 4-7 horas.

	Excreção da ciprofloxacina (% da dose)	
	Administração oral	
	Urina	Fezes
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metabolitos M1 a M4	11,3	7,5

A depuração renal situa-se entre 180-300 ml/kg/h e a depuração corporal total entre 480-600 ml/kg/h. A ciprofloxacina sofre filtração glomerular e secreção tubular. A função renal gravemente comprometida leva a semi-vidas aumentadas de ciprofloxacina até 12h.

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

Doentes pediátricos

Os dados de farmacocinética nos doentes pediátricos são limitados.

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

Em 10 crianças com sepsia grave, a Cmax foi de 6,1 mg/l (intervalo 4,6 a 8,3 mg/l) após uma perfusão intravenosa de 1 hora de 10 mg/kg em crianças com menos de 1 ano de idade em comparação com 7,2 mg/l (intervalo 4,7 a 11,8 mg/l) para crianças de idade entre 1 e 5 anos. Os valores da AUC foram de 17,4 mg*h/l (intervalo 11,8–32,0 mg*h/l) e 16,5 mg*h/l (intervalo 11,0–23,8 mg*h/l) nos respectivos grupos etários.

Estes valores situam-se no intervalo descrito para adultos com as doses terapêuticas. Com base na análise farmacocinética da população de doentes pediátricos com várias infecções, a semi-vida média prevista para crianças é de aproximadamente 4-5 horas e a biodisponibilidade da suspensão oral varia entre 50 e 80%.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelaram perigo particular para o Homem tendo em conta estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico ou toxicidade reprodutiva.

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

Tolerabilidade articular:

Como relatado para outros inibidores da girase, a ciprofloxacina provoca lesão das grandes articulações de suporte de peso em animais imaturos. A extensão da lesão da cartilagem varia em função da idade, espécie e dose; a lesão pode ser reduzida, retirando o peso sobre as articulações. Os estudos efectuados em animais adultos (rato, cão) não revelaram evidência de lesões a nível das cartilagens. Num estudo com cães Beagle jovens, a ciprofloxacina, em doses terapêuticas, causou alterações articulares graves após 2 semanas de tratamento, as quais ainda podiam ser observadas ao fim de 5 meses.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido de milho, carboximetilamido sódico, celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, dióxido de titânio (E171), hipromelose, macrogol 400, macrogol 6000 e povidona va 64.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

CIPLOX é apresentado em blister de alumínio e PVC/PVdC e acondicionado em

embalagens de cartolina com 1, 8, 16 ou 100 unidades (uso hospitalar).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Atral, S.A.
Rua da Estação, n.º 42
Vala do Carregado
2600-726 Castanheira do Ribatejo – Portugal
Tel.: 263 856 800
fax: 263 855 020
e-mail: info@atralcipan.pt

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4647392 – 1 comprimido, 500 mg, blisters de alumínio e PVC/PVdC
N.º de registo: 4647491 – 8 comprimidos, 500 mg, blisters de alumínio e PVC/PVdC
N.º de registo: 2258796 – 16 comprimidos, 500 mg, blisters de alumínio e PVC/PVdC
N.º de registo: 5923198 – 100 comprimidos (uso hospitalar), 500 mg, blisters de alumínio e PVC/PVdC

N.º de registo: 4647590 – 1 comprimido, 750 mg, blisters de alumínio e PVC/PVdC
N.º de registo: 4647699 – 8 comprimidos, 750 mg, blisters de alumínio e PVC/PVdC
N.º de registo: 2258895 – 16 comprimidos, 750 mg, blisters de alumínio e PVC/PVdC
N.º de registo: 5923099 – 100 comprimidos (uso hospitalar), 750 mg, blisters de alumínio e PVC/PVdC

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

Data da primeira autorização: 08 Fevereiro 1995
Data da última renovação: 21 Julho 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO