

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ciprofloxacina Jaba 500 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém, como substância ativa, 582 mg de cloridrato de ciprofloxacina mono-hidratado, correspondente a 500 mg de ciprofloxacina.

Excipientes: Lactose 48 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película, branco, forma capsular, biconvexo.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Os comprimidos revestidos por película de Ciprofloxacina Jaba 500 mg estão indicados para o tratamento das seguintes infeções (ver secções 4.4 e 5.1). Deve ser dada especial atenção à informação disponível sobre resistência à ciprofloxacina antes de iniciar a terapia.

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

#### Adultos

Infeções do trato respiratório inferior devidas a bactérias Gram-negativo

-exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crónica

-infeções 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

Infeções do trato 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 infeções do trato genital supramencionadas são devidas a *Neisseria gonorrhoeae*, é particularmente importante obter informação local sobre a prevalência de resistência à ciprofloxacina e confirmar a sensibilidade com base em análises laboratoriais.

Infeções do trato gastrointestinal (ex. diarreia do viajante)

Infeções intra-abdominais

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

Otite externa maligna

Infeções dos ossos e articulações

Tratamento de infeções em doentes neutropénicos

Profilaxia de infeções em doentes neutropénicos

Profilaxia de infeções invasivas por *Neisseria meningitidis*

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

Crianças e adolescentes

Infeções bronco-pulmonares na fibrose cística causadas por *Pseudomonas aeruginosa*

Infeções complicadas do trato urinário e pielonefrite

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

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

O tratamento deve ser iniciado apenas por médicos com experiência no tratamento de fibrose cística e/ou infeções 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 infeção, 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 infeções causadas por determinadas bactérias (ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou *Staphylococci*) pode requerer doses mais elevadas de ciprofloxacina e coadministração com outros agentes antibacterianos adequados.

O tratamento de algumas infeções (ex. doença inflamatória pélvica, infeções intra-abdominais, infeções em doentes neutropénicos e infeções de ossos e articulações)

pode requerer coadministração com outros agentes antibacterianos adequados, dependendo dos agentes patogénicos envolvidos.

#### Adultos

Indicações		Dose diária em mg	Duração total do tratamento (incluindo potencial tratamento inicial parentérico com ciprofloxacina)
Infeções do trato respiratório inferior		500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	7 a 14 dias
Infeções do trato respiratório superior	Exacerbação aguda de sinusite crónica	500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	7 a 14 dias
	Otite média supurativa crónica	500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	7 a 14 dias
	Otite externa maligna	750 mg duas vezes ao dia	28 dias até 3 meses
Infeções do trato urinário	Cistite complicada não	250 mg duas vezes ao dia até 500 mg duas vezes ao dia	3 dias
		Nas mulheres pré-menopáusicas pode ser usada uma dose única de 500 mg	
	Cistite complicada, Pielonefrite não complicada	500 mg duas vezes ao dia	7 dias
	Pielonefrite complicada	500 mg duas vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	pelo menos 10 dias, podendo ser continuado para além de 21 dias em algumas circunstâncias específicas (tais como abscessos)

	Prostatite	500 mg vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	duas	2 a 4 semanas (aguda) até 4 a 6 semanas (crónica)
Infeções do trato genital	Uretrite gonocócica e cervicite	500 mg como uma dose única		1 dia (dose única)
	Orqui-epididimite e doenças inflamatórias pélvicas	500 mg vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	duas	pelo menos 14 dias
Infeções do trato gastrointestinal e infeções intra-abdominais	Diarreia causada por agentes patogénicos bacterianos incluindo Shigella spp. que não Shigella dysenteriae tipo 1 e tratamento empírico da diarreia grave do viajante	500 mg vezes ao dia	duas	1 dia
	Diarreia causada por Shigella dysenteriae tipo 1	500 mg vezes ao dia	duas	5 dias
	Diarreia causada por Vibrio cholerae	500 mg vezes ao dia	duas	3 dias
	Febre tifoide	500 mg vezes ao dia	duas	7 dias
	Infeções intra-abdominais por bactérias Gram-negativo	500 mg vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	duas	5 a 14 dias
Infeções da pele e tecidos moles		500 mg vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	duas	7 a 14 dias
Infeções ósseas e articulares		500 mg vezes ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	duas	máx. de 3 meses
Tratamento de infeções ou profilaxia de infeções em doentes		500 mg vezes	duas	A terapia deve ser continuada

neutropénicos. A ciprofloxacina deve ser coadministrada com agente(s) antibacteriano(s) adequado(s) de acordo com as orientações oficiais.	ao dia até 750 mg duas vezes ao dia	durante todo o período de neutropenia.
Profilaxia de infeções 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 duas vezes ao dia	60 dias desde a confirmação da exposição ao <i>Bacillus anthracis</i>

Crianças e adolescentes

Indicações	Dose diária em mg	Duração total do tratamento (incluindo potencial tratamento inicial parentérico com ciprofloxacina)
Fibrose cística	20 mg/Kg peso corporal duas vezes ao dia com um máximo de 750 mg por dose.	10 a 14 dias
Infeções complicadas do trato urinário e pielonefrite	10 mg/Kg peso corporal duas vezes ao dia até 20 mg/Kg peso corporal duas vezes ao dia com um máximo 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	10 mg/Kg peso corporal duas vezes ao dia até 15 mg/Kg peso corporal duas vezes ao dia com um máximo de 500 mg por dose	60 dias desde a confirmação da exposição ao <i>Bacillus anthracis</i>

tão cedo quanto o possível após suspeita ou confirmação de exposição.		
Outras infeções graves	20 mg/Kg peso corporal duas vezes ao dia com um máximo de 750 mg por dose.	De acordo com o tipo de infeção

#### Doentes idosos

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

#### Compromisso renal e hepático

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

Taxa de Depuração da Creatinina [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	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 ativa 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 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outras quinolonas ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

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

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

Infeções estreptocócicas (incluindo *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infeções do trato genital

Orqui-epididimite e doenças inflamatórias pélvicas podem ser causadas por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. A ciprofloxacina deve ser coadministrada com outro agente antibacteriano apropriado, a não ser que se possa excluir a *Neisseria gonorrhoeae* resistente a ciprofloxacina. Se não ocorrer melhoria clínica após 3 dias de tratamento, a terapêutica deve ser reconsiderada.

Infeções intra-abdominais

Há dados limitados sobre a eficácia de ciprofloxacina no tratamento de infeções intra-abdominais pós-cirúrgicas.

Diarreia do viajante

A escolha de ciprofloxacina deve ter em linha de conta informação sobre resistência à ciprofloxacina em agentes patogénicos relevantes, nos países visitados.

Infeções dos ossos e articulações

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

Antraz por inalação

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

Crianças e adolescentes

A utilização de ciprofloxacina em crianças e adolescentes deve seguir as orientações oficiais. O tratamento com ciprofloxacina apenas deve ser iniciado por médicos com experiência no tratamento de fibrose cística e/ou infeções graves em crianças e adolescentes.

Foi demonstrado que a ciprofloxacina provoca artropatia nas articulações de suporte de peso em animais imaturos. Dados de segurança de um estudo aleatório, duplamente cego, sobre o uso de ciprofloxacina em crianças (ciprofloxacina:

n = 335; idade média = 6,3 anos; comparadores: n = 349, idade média = 6,2 anos; intervalo de idades = 1 a 17 anos) revelou, no Dia +42, uma incidência de artropatia suspeita de estar relacionada com o fármaco (diferenciada a partir de sinais e sintomas clínicos relacionados com as articulações) de 7,2% e 4,6%. A incidência de artropatia relacionada com o fármaco após 1 ano de follow-up foi de 9,0% e 5,7%, respetivamente. O aumento, ao longo do tempo, de casos de artropatia suspeita de estar relacionada com o fármaco não foi estatisticamente significativo entre os grupos. O tratamento deve ser iniciado somente após uma criteriosa avaliação benefício/risco, devido a possíveis efeitos adversos associados às articulações e/ou tecidos adjacentes.

#### Infeções bronco-pulmonares na fibrose cística

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

#### Infeções complicadas do trato urinário e pielonefrite

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

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

#### Outras infeções graves específicas

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

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

#### Hipersensibilidade

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

#### Sistema Musculosquelético

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

Pode ocorrer tendinite e rutura dos tendões (especialmente do tendão de Aquiles), por vezes bilateral, com ciprofloxacina, logo nas primeiras 48 horas de tratamento. A inflamação e a rutura 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 corticosteroides (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 afetado em repouso.

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

#### Fotossensibilidade

A ciprofloxacina demonstrou causar reações de fotossensibilidade. Os doentes a tomar ciprofloxacina devem ser aconselhados a evitar a exposição direta à luz solar excessiva ou radiação UV durante o tratamento (ver secção 4.8).

#### Sistema Nervoso Central

Sabe-se que as quinolonas desencadeiam convulsões ou diminuem o limiar das convulsões. Foram notificados casos de estados epilépticos convulsivos. A ciprofloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes com perturbações do SNC que possam ter predisposição para convulsões. Caso ocorram convulsões, a ciprofloxacina deve ser interrompida (ver secção 4.8). Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de ciprofloxacina. Em casos raros, a depressão ou psicose podem progredir para ideação suicida, culminando em tentativa de suicídio ou suicídio consumado. Nestes casos, a ciprofloxacina deve ser interrompida.

Foram relatados 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 experimentem 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 fatores de risco conhecidos por prolongar o intervalo QT, tais como:

- síndrome do QT longo congénito
- uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ex. antiarrítmicos de classe I e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos ou antipsicóticos)
- alterações eletrolíticas não corrigidas (ex. hipocalcemia, hipomagnesemia)
- doença cardíaca (ex. insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, bradicardia)

Idosos e mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT. Como tal, deve ter-se precaução quando se usam fluoroquinolonas, incluindo Ciprofloxacina Jaba, nestas populações.

(ver secções 4.2 Idosos, 4.5, 4.8 e 4.9)

#### Sistema Gastrointestinal

A ocorrência de diarreia grave e persistente durante ou após o tratamento (incluindo várias semanas após o tratamento) pode indicar uma colite associada a antibióticos (com perigo de vida e possível desfecho fatal), requerendo tratamento imediato (ver secção 4.8). Em tais casos, a ciprofloxacina deve ser imediatamente interrompida e iniciar-se uma terapêutica adequada. Os medicamentos antiperistálticos estão contraindicados nesta situação.

#### Sistemas renal e urinário

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

#### Função renal diminuída

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

#### Sistema hepatobiliar

Foram notificados casos de necrose hepática e falência hepática com perigo de vida, com ciprofloxacina (ver secção 4.8). Na eventualidade de quaisquer sinais e sintomas de doença hepática (tais como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou dor abdominal), o tratamento deve ser interrompido.

#### Deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase

Foram relatadas reações hemolíticas com ciprofloxacina em doentes com deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase. A utilização de ciprofloxacina deve ser evitada nestes doentes a não ser que o potencial benefício seja superior ao possível risco. Neste caso, a potencial ocorrência de hemólise deve ser monitorizada.

#### Resistência

Durante ou após o tratamento com ciprofloxacina, as bactérias que demonstram resistência à ciprofloxacina podem ser isoladas, com ou sem uma superinfecção clinicamente aparente. Pode existir um risco particular de selecionar bactérias resistentes à ciprofloxacina durante tratamentos de longa duração e aquando do tratamento de infeções nosocomiais e/ou infeções causadas por espécies de *Staphylococcus* e *Pseudomonas*.

#### Citocromo P450

A ciprofloxacina inibe o CYP1A2, pelo que pode aumentar as concentrações séricas de substâncias metabolizadas por esta enzima, administradas concomitantemente (ex. teofilina, clozapina, olanzapina, ropinirol, tizanidina). A coadministração de ciprofloxacina e tizanidina está contraindicada. Assim, os doentes que estejam a tomar estas substâncias concomitantemente com ciprofloxacina devem ser monitorizados de perto para deteção de sinais clínicos de sobredosagem, e pode ser necessário proceder à determinação das concentrações séricas (ex. de teofilina) (ver secção 4.5).

#### Metotrexato

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

#### Interação com testes

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

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### Alterações da visão

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

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Medicamentos que prolongam o intervalo QT

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

##### Efeitos de outros produtos na ciprofloxacina:

##### Formação de complexos quelantes

A administração simultânea de ciprofloxacina (oral) e fármacos contendo catiões multivalentes e suplementos minerais (ex: cálcio, magnésio, alumínio, ferro), ligandos de fosfato polimérico (ex: sevelamer), sucralfato ou antiácidos, e de fármacos altamente tamponados (ex. comprimidos de didanosina) contendo magnésio, alumínio ou cálcio, reduz a absorção de ciprofloxacina. Consequentemente, a ciprofloxacina deve ser administrada 1-2 horas antes ou, pelo menos, 4 horas depois destas preparações.

Esta restrição não se aplica aos antiácidos pertencentes à classe dos bloqueadores dos recetores H<sub>2</sub>.

##### Alimentos e produtos lácteos

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

##### Probenecide

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

##### Metoclopramida

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

##### Omeprazol

A administração concomitante de ciprofloxacina e de medicamentos contendo omeprazol leva a uma diminuição ligeira da C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>: 7 vezes, intervalo: 4 a 21

vezes; aumento da AUC: 10 vezes, intervalo: 6 a 24 vezes) quando administrada concomitantemente com ciprofloxacina. A concentração sérica aumentada de tizanidina está associada a um efeito hipotensivo potenciado e sedativo.

#### Metotrexato

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

#### Teofilina

A administração concomitante de ciprofloxacina e teofilina pode provocar um aumento indesejável na concentração sérica de teofilina. Tal pode conduzir a efeitos 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 efetuar frequentemente (duas vezes por semana) a monitorização dos níveis séricos de creatinina nestes doentes.

#### Antagonistas da vitamina K

A administração simultânea de ciprofloxacina com antagonistas da vitamina K pode aumentar os seus efeitos anticoagulantes. O risco pode variar com a infeção subjacente, idade e estado geral do doente, pelo que a contribuição da ciprofloxacina para o aumento no INR (índice normalizado internacional) é difícil de avaliar. Recomenda-se que o INR seja frequentemente monitorizado durante e imediatamente após a coadministração de ciprofloxacina com um antagonista da vitamina K (ex.: varfarina, acenocumarol, fenprocumon ou fluindiona).

#### Glibenclamida

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

#### Duloxetina

Em ensaios clínicos, foi demonstrado que a utilização concomitante de duloxetina com inibidores potentes da isoenzima CYP450 1A2, como a fluvoxamina, pode resultar num aumento da AUC e Cmax da duloxetina. Apesar de não existirem dados

clínicos sobre uma possível interação com a ciprofloxacina, são expectáveis efeitos semelhantes com a administração concomitante (ver secção 4.4).

#### Ropinirol

Foi evidenciado num estudo clínico que a utilização concomitante de ropinirol com ciprofloxacina, um inibidor moderado da isoenzima CYP450 1A2, resulta num aumento da C<sub>max</sub> e AUC do ropinirol em 60% e 84%, respetivamente. É recomendado proceder à monitorização dos efeitos secundários relacionados com o ropinirol e ao ajuste adequado da dose, durante e imediatamente após a coadministração com ciprofloxacina (ver secção 4.4).

#### Lidocaína

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

#### Clozapina

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

#### Sildenafil

A C<sub>max</sub> 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 Gravidez e aleitamento

#### Gravidez

Os dados disponíveis sobre a administração de ciprofloxacina a mulheres grávidas não indicam malformações ou toxicidade da ciprofloxacina no feto/recém-nascido. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva. Em animais juvenis e pré-natais, expostos a quinolonas, foram observados efeitos na cartilagem imatura, pelo que não pode ser excluído que o medicamento possa provocar lesões nas cartilagens articulares no organismo humano imaturo / feto (ver secção 5.3).

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

#### Aleitamento

A ciprofloxacina é excretada no leite materno. Devido ao potencial risco de lesão articular, a ciprofloxacina não deve ser utilizada durante a amamentação.

### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentemente relatadas são náusea e diarreia.

As RAM obtidas de estudos clínicos e de vigilância pós-comercialização com Ciprofloxacina Jaba 500 mg Comprimidos Revestidos por película (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 Órgãos	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$	Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Infeções e Infestações		Superinfecções micóticas	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			Reação alérgica Edema alérgico/angioedema	Reação anafilática Choque anafilático (perigo de vida) (ver secção 4.4) Reação do tipo doença do soro	
Doenças do Metabolismo e da Nutrição		Anorexia	Hiperglicemia		
Perturbações do Foro		Hiperatividade psicomotora/	Confusão e desorientação	Reações psicóticas	

Psiquiátrico		agitação	Reação de ansiedade Sonhos anormais Depressão (potencialmente culminando em ideação suicida, tentativa de suicídio ou suicídio consumado) (ver secção 4.4) Alucinações	(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- Disestesia e Hipoestesia Tremor Crises convulsivas (incluindo estados epiléticos convulsivos) (ver secção 4.4) Vertigem	Enxaqueca Coordenação alterada Perturbações da marcha Alterações do nervo olfativo Hipertensão intracraniana	Neuropatia periférica (ver secção 4.4)
Afeções Oculares			Perturbações visuais (ex.: diplopia)	Distorção visual das cores	
Afeções do Ouvido e do Labirinto			Zumbidos Perda da audição / Audição comprometida		
Cardiopatias			Taquicardia		Arritmia ventricular e torsades de pointes (notificadas predominant emente em doentes com fatores de risco para prolongame nto 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 abdominais Dispepsia Flatulência		Pancreatite	
Afeções Hepatobiliares		Aumento das transaminases Bilirrubina aumentada	Compromisso hepático Icterícia colestática Hepatite	Necrose hepática (muito raramente pode progredir para falência hepática com perigo de vida) (ver secção 4.4)	
Afeções dos Tecidos Cutâneos e Subcutâneos		Erupção cutânea Prurido Urticária	Reações de fotossensibilização (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)
Afeções Musculoesqueléticas, dos Tecidos Conjuntivos e do Osso		Dor musculoesquelética (ex. dor nas extremidades, dor lombar, dor no peito) Artralgia	Mialgia Artrite Aumento do tônus muscular e câibras	Fraqueza muscular Tendinite Rutura 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 notificado que uma sobredosagem de 12 g conduz a sintomas ligeiros de toxicidade. Uma sobredosagem aguda de 16 g foi notificada como causa de falência renal aguda.

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

Para além das medidas de emergência de rotina (lavagem gástrica e administração de carvão ativado), recomenda-se a monitorização da função renal, incluindo pH, e acidificação da urina, se necessário, para prevenir cristalúria. Os anti-cidos contendo cálcio ou magnésio podem teoricamente reduzir a absorção de ciprofloxacina em caso de sobredosagem.

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

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

#### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Código ATC: J01MA02

Mecanismo de ação:

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

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica:

A eficácia depende sobretudo da relação entre a concentração máxima sérica (C<sub>max</sub>) e a concentração mínima inibitória (CMI) da ciprofloxacina para um agente patogénico e da relação entre a área sob a curva (AUC) e a CMI.

Mecanismo de resistência:

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

Mecanismos de resistência tais como impermeabilidade e/ou bomba de efluxo da substância ativa podem ter um efeito variável na sensibilidade às fluoroquinolonas, a qual depende das propriedades físico-químicas das várias substâncias ativas dentro da classe e da afinidade dos sistemas de transporte para cada substância ativa. Todos os mecanismos de resistência in-vitro são frequentemente observados em isolados clínicos.

Os mecanismos de resistência que inativam outros antibióticos tais como barreiras de permeabilidade (comum na *Pseudomonas aeruginosa*) e mecanismos de efluxo, podem afectar a sensibilidade à ciprofloxacina.

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

Espectro de atividade antibacteriana:

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

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
Haemophilus influenzae e Moraxella catarrhalis	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l

Neisseria gonorrhoeae	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Neisseria meningitides	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 selecionadas e é desejável informação local sobre a resistência, em particular ao tratar infeções graves. Quando necessário, deve procurar-se ajuda de um especialista quando a prevalência de resistência local é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infeções é questionável.

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

<b>ESPÉCIES GERALMENTE SENSÍVEIS</b>
Microrganismos Gram-positivos aeróbicos Bacillus anthracis (1)
Microrganismos Gram-negativo aeróbicos Aeromonas spp. Brucella spp. Citrobacter koseri Francisella tularensis Haemophilus ducreyi Haemophilus influenzae* Legionella spp. Moraxella catarrhalis* Neisseria meningitidis Pasteurella spp. Salmonella spp.* Shigella spp.* Vibrio spp. Yersinia pestis
Microrganismos anaeróbicos Mobiluncus
Outros microrganismos Chlamydia trachomatis (\$) Chlamydia pneumoniae (\$) Mycoplasma hominis (\$) Mycoplasma pneumoniae (\$)
<b>ESPÉCIES PARA AS QUAIS A RESISTÊNCIA ADQUIRIDA PODE SER UM PROBLEMA</b>

<p>Microrganismos Gram-positivos aeróbicos Enterococcus faecalis (\$)  Staphylococcus spp. (2)</p>
<p>Microrganismos Gram-negativo aeróbicos Acinetobacter baumannii+ Burkholderia cepacia+* Campylobacter spp.+* Citrobacter freundii* Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae* Escherichia coli* Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae* Morganella morganii* Neisseria gonorrhoeae* Proteus mirabilis* Proteus vulgaris* Providencia spp. Pseudomonas aeruginosa* Pseudomonas fluorescens Serratia marcescens*</p>
<p>Microrganismos anaeróbicos Peptostreptococcus spp. Propionibacterium acnes</p>
<p>ORGANISMOS INERENTEMENTE RESISTENTES</p>
<p>Microrganismos Gram-positivos aeróbicos Actinomyces Enterococcus faecium Listeria monocytogenes</p>
<p>Microrganismos Gram-negativo aeróbicos Stenotrophomonas maltophilia</p>
<p>Microrganismos anaeróbicos Exceto como acima listado</p>
<p>Outros microrganismos Mycoplasma genitalium Ureaplasma urealyticum</p>
<p>* Foi demonstrada eficácia clínica nas condições clínicas aprovadas para isolados sensíveis. + Taxa de resistência <math>\geq 50\%</math> num ou mais países da UE (\$): Sensibilidade intermédia natural na ausência de mecanismos de resistência adquirida (1): Foram efetuados estudos em animais experimentais infetados por inalação de esporos de Bacillus anthracis; estes estudos revelaram que o início precoce do antibiótico após a exposição evita a ocorrência da doença, se o tratamento for efetuado para a diminuição do número de esporos no organismo sob a dose 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 efetivo na</p>

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 *S. aureus* meticilino-resistente expressa muito frequentemente coresistência às fluoroquinolonas. A taxa de resistência à meticilina é cerca de 20 a 50% de entre todas as espécies estafilocócicas e é normalmente mais elevada em isolados nosocomiais.

## 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<sub>max</sub>) 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 trato urogenital (urina, próstata, endométrio) onde são atingidas concentrações totais excedendo as concentrações plasmáticas.

### Metabolismo

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

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

### Eliminação

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

Excreção de ciprofloxacina (% da dose )		
	Administração oral	
	Urina	Fezes
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metabólitos (M1-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 semividas aumentadas de ciprofloxacina até 12h.

A depuração não-renal da ciprofloxacina é principalmente devida a secreção transintestinal ativa e metabolismo. 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 4,6-8,3 mg/l) após uma perfusão intravenosa de 1 h de 10 mg/kg em crianças com menos de 1 ano de idade em comparação com 7,2 mg/l (intervalo 4,7-11,8 mg/l) para crianças de idade entre 1 e 5 anos. Os valores da AUC foram de 17,4 mg\*h/l (intervalo 11,8-32,0 mg\*h/l) e 16,5 mg\*h/l (intervalo 11,0-23,8 mg\*h/l) nos respetivos grupos etários.

Estes valores situam-se no intervalo descrito para adultos com as doses terapêuticas.

Com base na análise farmacocinética da população de doentes pediátricos com várias infeções, a semivida média prevista para crianças é de aprox. 4-5 horas e a biodisponibilidade da suspensão oral varia entre 50 e 80%.

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

#### Tolerabilidade articular:

Como relatado para outros inibidores da girase, a ciprofloxacina provoca lesão das grandes articulações de suporte de peso em animais imaturos. A extensão da lesão

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Excipientes do núcleo:

Amido glicolato de sódio  
Estearil fumarato de sódio  
Lactose  
Povidona

Excipientes do revestimento:

Opadry Y-1-7000 branco (Methocel E5 Premium, Polietilenoglicol 400, Dióxido de titânio (E171))

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

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

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ciprofloxacina Jaba 500 mg comprimidos revestidos por película:  
Embalagens de 1, 8, 16 ou 1000 (embalagem hospitalar) comprimidos revestidos por película acondicionados em blisters de PVC/Alumínio.  
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

Jaba Recordati S.A.  
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3  
2740-298 Porto Salvo

Portugal

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

Número de registo: 4783791 - 1 comprimido revestido por película, 500 mg, blister de PVC/Alu.

Número de registo: 4783890 - 8 comprimidos revestidos por película, 500 mg, blister de PVC/Alu.

Número de registo: 4783999 - 16 comprimidos revestidos por película, 500 mg, blister de PVC/Alu.

Número de registo: 4784096 - Embalagem hospitalar de 1000 comprimidos revestidos por película, 500 mg, blister de PVC/Alu.

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

Data da primeira autorização: 10 de outubro de 2003

Data da última renovação: 02 de setembro de 2009

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO