

Ficha Técnica
CIPROXINA 500, 500 mg Comprimidos Recubiertos
Ciprofloxacino 500 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIPROXINA 500, 500 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 582 mg de Ciprofloxacino clorhidrato, equivalente a 500 mg de ciprofloxacino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

Comprimidos oblongos, de color casi blanco a ligeramente amarillento, ranurados, marcados con «CIP / 500» en un lado y Bayer al reverso.

Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales.

4. ESPECIFICACIONES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CIPROXINA 500, 500 mg Comprimidos recubiertos están indicados para el tratamiento de las siguientes infecciones (consulte las secciones 4.4 y 5.1). Se debe prestar especial atención a la información disponible con respecto a la resistencia al ciprofloxacino antes de comenzar el tratamiento.

Se deben considerar las indicaciones oficiales sobre la administración apropiada de antibióticos.

Adultos

- Infecciones de las vías respiratorias inferiores debido a bacterias Gram negativas
 - Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *En la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ciprofloxacino sólo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones.*
 - Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística o en bronquiectasia.
 - Neumonía
- Otitis media supurativa crónica
- Exacerbación aguda de la sinusitis crónica, especialmente si son causadas por bacterias Gram negativas
- Infecciones de las vías urinarias
 - *Cistitis aguda no complicada. En la cistitis aguda no complicada, ciprofloxacino sólo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones.*
 - *Pielonefritis aguda*
 - *Infecciones del tracto urinario complicadas.*
 - *Prostatitis bacteriana*
- Infecciones del tracto genital
 - *Uretritis y cervicitis gonocócica causadas por Neisseria gonorrhoeae sensible.*
 - Orquiepididimitis incluyendo casos causados por *Neisseria gonorrhoeae sensible*
 - Enfermedad inflamatoria pélvica incluyendo casos causados por *Neisseria gonorrhoeae sensible*
- Infecciones del tracto gastrointestinal (p. ej., diarrea del viajero)
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por bacterias Gram negativas

- Otitis externa maligna
- Infecciones *ostearticulares*
- Profilaxis de infecciones invasivas causadas por *Neisseria meningitidis*
- Carbunco (ántrax) por inhalación (profilaxis post-exposición y tratamiento curativo)

Ciprofloxacino puede utilizarse en el tratamiento de pacientes con neutropenia con fiebre que es sospecha de una infección bacteriana.

Niños y adolescentes

- *Infecciones broncopulmonares causada por Pseudomonas aeruginosa en pacientes con fibrosis quísticas.*
- *Infecciones del tracto urinario complicadas y pielonefritis aguda.*
- Carbunco (ántrax) por inhalación (profilaxis después de la exposición y tratamiento curativo).

Ciprofloxacino también puede utilizarse para el tratamiento de infecciones graves en niños y adolescentes cuando se considere necesario.

El tratamiento debe iniciarlo únicamente un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística y/o de las infecciones graves en niños y en adolescentes (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis se determina según la indicación, la gravedad y la localización de la infección, la sensibilidad a ciprofloxacino del agente patógeno, la función renal del paciente y, en niños y adolescentes, el peso corporal.

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológico.

El tratamiento de infecciones ocasionadas por ciertas bacterias (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Staphylococcus*) puede requerir dosis más altas de ciprofloxacino y administración conjunta con otros antibióticos apropiados.

El tratamiento de algunas infecciones (p. ej., enfermedad inflamatoria pélvica, infecciones intraabdominales, infecciones en pacientes neutropénicos e infecciones de huesos y articulaciones) puede requerir la administración concomitante de otros agentes antibacterianos adecuados según los patógenos involucrados.

Adultos

Indicaciones		Dosis diaria en mg	Duración total del tratamiento (incluyendo posiblemente el tratamiento parenteral inicial con ciprofloxacino)
Infecciones de las vías respiratorias bajas		De 500 mg dos veces al día a 750 mg dos veces al día	De 7 a 14 días
Infecciones de las vías respiratorias altas	Exacerbación aguda de una sinusitis crónica	De 500 mg dos veces al día a 750 mg dos veces al día	De 7 a 14 días
	Otitis media supurativa crónica	De 500 mg dos veces al día a 750 mg dos veces al día	De 7 a 14 días
	Otitis maligna externa	750 mg dos veces al día	Desde 28 días hasta 3 meses

Indicaciones		Dosis diaria en mg	Duración total del tratamiento (incluyendo posiblemente el tratamiento parenteral inicial con ciprofloxacino)
Infecciones de las vías urinarias (consulte la sección 4.4)	Cistitis aguda no complicada	De 250 mg dos veces al día a 500 mg dos veces al día	3 días
		En mujeres premenopáusicas, se puede utilizar una dosis única de 500 mg ²	
	Cistitis complicada, pielonefritis aguda	500 mg dos veces al día	7 días
	Pielonefritis complicada	De 500 mg dos veces al día a 750 mg dos veces al día	Al menos 10 días; puede continuarse más de 21 días en algunos casos específicos (por ejemplo, abscesos)
	Prostatitis bacteriana	De 500 mg dos veces al día a 750 mg dos veces al día	De 2 a 4 semanas (aguda) a 4 a 6 semanas (crónica)
Infecciones del aparato genital	Uretritis y cervicitis gonocócicas <i>causadas por Neisseria gonorrhoeae sensible</i>	500 mg como dosis única	1 día (dosis única)
	Orquiepididimitis y enfermedades inflamatorias pélvicas <i>incluyendo casos causados por Neisseria gonorrhoeae sensible</i>	De 500 mg dos veces al día a 750 mg dos veces al día	al menos 14 días
Infecciones del tracto gastrointestinal e infecciones intraabdominales	Diarrea causada por patógenos bacterianos, incluyendo <i>Shigella</i> spp. distintas de <i>Shigella dysenteriae</i> de tipo 1 y tratamiento empírico de la diarrea del viajero grave	500 mg dos veces al día	1 día
	Diarrea causada por <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	500 mg dos veces al día	5 días
	Diarrea causada por <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dos veces al día	3 días
	Fiebre tifoidea	500 mg dos veces al día	7 días
	Infecciones intrabdominales causadas por bacterias gramnegativas	De 500 mg dos veces al día a 750 mg dos veces al día	De 5 a 14 días
Infecciones de la piel y de los tejidos blandos <i>causadas por bacterias gramnegativas</i>		De 500 mg dos veces al día a 750 mg dos veces al día	De 7 a 14 días
Infecciones osteoarticulares		De 500 mg dos veces al día a 750 mg dos veces al día	3 meses como máximo

Indicaciones	Dosis diaria en mg	Duración total del tratamiento (incluyendo posiblemente el tratamiento parenteral inicial con ciprofloxacino)
Pacientes neutropénicos con fiebre por infección bacteriana sospechada. Ciprofloxacino debe administrarse en forma concomitante con agentes antibacterianos adecuados según lineamientos oficiales.	De 500 mg dos veces al día a 750 mg dos veces al día	La tratamiento debe continuarse durante todo el periodo de neutropenia.
Profilaxis de infecciones invasivas por <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg como dosis única	1 día (dosis única)
Carbunco (ántrax) por inhalación, profilaxis post-exposición y tratamiento curativo para las personas que puedan recibir tratamiento oral, cuando sea clínicamente adecuado. La administración del fármaco debe empezar tan pronto se sospeche o confirme la exposición	500 mg dos veces al día	60 días desde la confirmación de la exposición a <i>Bacillus anthracis</i>

Niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria en mg	Duración total del tratamiento (potencialmente incluyendo el tratamiento parenteral inicial con ciprofloxacino)
Fibrosis quística	20 mg/kg de peso corporal dos veces al día con un máximo de 750 mg por dosis	De 10 a 14 días
<i>Infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis aguda</i>	10 mg/kg de peso corporal dos veces al día a 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día con un máximo de 750 mg por dosis	De 10 a 21 días
Carbunco (ántrax) por inhalación, profilaxis post-exposición y tratamiento curativo para las personas que puedan recibir tratamiento oral, cuando sea clínicamente adecuado. La administración del fármaco debe empezar tan pronto se sospeche o confirme la exposición.	10 mg/kg de peso corporal dos veces al día a 15 mg/kg de peso corporal dos veces al día con un máximo de 500 mg por dosis	60 días desde la confirmación de la exposición a <i>Bacillus anthracis</i>
Otras infecciones graves	20 mg/kg de peso corporal dos veces al día con un máximo de 750 mg por dosis	Según el tipo de infecciones

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis seleccionada de acuerdo con la gravedad de la infección y de la depuración de creatinina del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Dosis iniciales y de mantenimiento recomendadas para pacientes con insuficiencia renal:

Depuración de creatinina [ml/min/1.73 m²]	Creatinina sérica [µmol / L]	Dosis oral [mg]
>60	<124	Ver la dosis habitual.
30-60	De 124 a 168	250-500 mg cada 12 h
<30	>169	250-500 mg cada 24 h
Pacientes en hemodiálisis	>169	250-500 mg cada 24 h (después de la diálisis)
Pacientes en diálisis peritoneal.	>169	250-500 mg cada 24 h

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha estudiado la dosis en niños con insuficiencia renal y/o hepática.

Forma de administración

Los comprimidos deben ingerirse sin masticar con algún líquido. Se pueden tomar independientemente de las comidas. Si se toma con el estómago vacío, el principio activo se absorbe más rápido. Los comprimidos de ciprofloxacino no deben tomarse con productos lácteos (p. ej., leche, yogur) o jugos de frutas enriquecidos con minerales (p. ej., zumo de naranja fortificado con calcio) (consulte la sección 4.5).

En casos graves o si el paciente no puede tomar comprimidos (p. ej., pacientes en nutrición enteral), se recomienda comenzar el tratamiento con ciprofloxacino por vía intravenosa hasta que sea posible un cambio a la administración oral.

Si se omite una dosis, debe tomarse en cualquier momento, pero no más tarde de 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Si faltan menos de 6 horas para la siguiente dosis, no debe tomarse la dosis olvidada y debe continuarse el tratamiento según lo prescrito con la siguiente dosis programada. No deben tomarse dosis dobles para compensar una dosis olvidada.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinolonas o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina (ver sección 4.5)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evitar el uso de ciprofloxacino en pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas (ver sección 4.8). El tratamiento de estos pacientes con ciprofloxacino sólo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo (ver también sección 4.3).

Infecciones graves e infecciones mixtas con patógenos Gram positivos y anaerobios

La monoterapia con ciprofloxacino no es apta para el tratamiento de infecciones graves ni infecciones que pueden deberse a patógenos grampositivos o anaerobios. En dichas infecciones, ciprofloxacino debe administrarse junto con otros agentes antibacterianos adecuados

Infecciones estreptocócicas (incluyendo *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacino no se recomienda para el tratamiento de infecciones estreptocócicas debido a su eficacia insuficiente.

Infecciones del tracto genital

La uretritis gonocócica, la cervicitis, la epidídimo-orquitis y las enfermedades inflamatorias pélvicas pueden ser causadas por cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas.

Por lo tanto, se debe administrar ciprofloxacino para el tratamiento de la uretritis gonocócica o la cervicitis sólo si se puede excluir la *Neisseria gonorrhoeae* resistente al ciprofloxacino.

Para la epididimoorquitis y enfermedades inflamatorias pélvicas, el ciprofloxacino empírico solo debe considerarse en combinación con otro antibiótico apropiado (p. ej., cefalosporina) a menos que se pueda excluir la *Neisseria gonorrhoeae* resistente al ciprofloxacino. Si no se logra una mejoría clínica después de 3 días de tratamiento, debe reconsiderarse la terapia.

Infecciones de las vías urinarias

La resistencia de *Escherichia coli* –el patógeno más común involucrado en las infecciones de las vías urinarias– a las fluoroquinolonas. Se recomienda a los médicos que lo recetan que tengan en consideración la prevalencia local de cepas de *Escherichia coli* resistentes a las fluoroquinolonas.

Se espera que la dosis única de ciprofloxacino, que se puede administrar en la cistitis no complicada en mujeres premenopáusicas, se asocie con una eficacia menor que la mayor duración del tratamiento. Esto se debe tener en cuenta especialmente en lo que respecta al aumento del nivel de resistencia de *Escherichia coli* a las quinolonas.

Infecciones intraabdominales

Los datos sobre la eficacia de ciprofloxacino en el tratamiento de las infecciones intraabdominales posquirúrgicas son limitados.

Diarrea del viajero

La elección de ciprofloxacino debe tener en cuenta la información sobre la resistencia al ciprofloxacino en los patógenos relevantes en los países visitados.

Infecciones osteoarticulares

El ciprofloxacino se debe administrar en combinación con otros agentes antimicrobianos, según los resultados de la comprobación microbiológica.

Carbunco (ántrax) por inhalación

La administración en seres humanos se basa en datos de susceptibilidad *in vitro* y en datos experimentales en animales junto con datos limitados en seres humanos. Los médicos tratantes deben consultar los documentos de consenso nacionales o internacionales sobre el tratamiento del carbunco.

Población pediátrica

El uso de ciprofloxacino en niños y adolescentes debe seguir las directrices oficiales disponibles. El tratamiento con ciprofloxacino debe ser iniciado únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento de fibrosis quística y/o de infecciones graves en niños y adolescentes.

Se ha demostrado que ciprofloxacino causa artropatía en las articulaciones que soportan peso de animales que no han alcanzado la etapa adulta. Los datos de seguridad de un estudio aleatorio doble ciego sobre la administración de ciprofloxacino en niños (ciprofloxacino: n = 335, media de edad = 6.3 años; comparadores: n = 349, media de edad = 6.2 años; intervalo de edad = de 1 a 17 años) revelaron una incidencia de sospecha de artropatía relacionada con el fármaco (discernida a partir de signos y síntomas clínicos relacionados con las articulaciones) para el Día +42 de 7.2 % y 4.6 % respectivamente, una incidencia de artropatía relacionada con los fármacos en un año de seguimiento fue de 9.0 % y 5.7 %. El aumento de casos de sospecha de artropatía relacionada con los fármacos con paso del tiempo no fue estadísticamente significativo entre los grupos. El tratamiento con ciprofloxacino debe iniciarse únicamente luego de una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio, dados los posibles eventos adversos relacionados con las articulaciones y/o los tejidos circundantes (ver sección 4.8).

Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística

Los estudios clínicos han incluido a niños y adolescentes de 5 a 17 años. La experiencia en el tratamiento de niños de 1 a 5 años es más limitada.

Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis

El tratamiento de las infecciones de las vías urinarias con ciprofloxacino debe considerarse cuando no puedan usarse otros tratamientos, y debe basarse en los resultados de la comprobación microbiológica.

Los estudios clínicos han incluido a niños y adolescentes de 1 a 17 años.

Otras infecciones graves y específicas

El uso de ciprofloxacino para el tratamiento de otras infecciones graves puede estar justificado conforme a las directrices oficiales, tras una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio cuando no puedan usarse otros tratamientos, o después del fracaso del tratamiento convencional y cuando la comprobación microbiológica pueda justificarlo.

La administración de ciprofloxacino para infecciones graves específicas distintas de las mencionadas anteriormente no se ha evaluado en ensayos clínicos y la experiencia clínica es limitada. En consecuencia, se recomienda precaución al tratar a pacientes con estas infecciones.

Hipersensibilidad

La hipersensibilidad y las reacciones alérgicas, incluidas la anafilaxia y las reacciones anafilactoides, pueden ocurrir después de una dosis única (consulte la sección 4.8) que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Si ocurre una reacción de este tipo, debe interrumpirse el uso de ciprofloxacino e iniciar el tratamiento médico adecuado.

Reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles

Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada (persistentes durante meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a diferentes y, en ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes que recibieron quinolonas y fluoroquinolonas, con independencia de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave se debe interrumpir de manera inmediata el tratamiento con ciprofloxacino, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

Tendinitis y rotura de tendones

En general, ciprofloxacino no debe administrarse a pacientes con antecedentes de enfermedad o trastorno tendinoso relacionado con el tratamiento con quinolonas. No obstante, en casos muy raros, después de la comprobación microbiológica del agente etiológico y la evaluación de la relación riesgo/beneficio, puede prescribirse ciprofloxacino a estos pacientes para el tratamiento de ciertas infecciones graves, en especial en caso de fracaso del tratamiento estándar o resistencia bacteriana, cuando los datos microbiológicos puedan justificar el uso de ciprofloxacino.

Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (especialmente, pero no únicamente limitada, al tendón de Aquiles), a veces bilateral, ya en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas, y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides. Ante el primer signo de tendinitis (por ejemplo, tumefacción dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con ciprofloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Se deben tratar de manera apropiada (p. ej., inmovilización) la(s) extremidad(es) afectada(s). No se deben utilizar corticosteroides si se producen signos de tendinopatía.

Pacientes con miastenia gravis

Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, ya que los síntomas pueden exacerbarse (ver sección 4.8).

Riesgo de aneurisma y disección aórtica:

Los estudios epidemiológicos informan un aumento de la tasa de aneurisma aórtico y disección dentro de los dos meses posteriores al uso de fluoroquinolonas, especialmente en pacientes ancianos. No se ha identificado la causa del aumento del riesgo. En pacientes con un aneurisma aórtico conocido o en pacientes con mayor riesgo de aneurismas aórticos, reserve Ciprofloxacino para su uso solo cuando no haya tratamientos antibacterianos alternativos disponibles.

Por lo tanto, las fluoroquinolonas deben usarse únicamente tras una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma o en pacientes con diagnóstico de aneurisma y/o disección aórtica preexistentes, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predisponen a aneurisma y disección aórtica:

- tanto para aneurisma y disección aórtica y regurgitación e insuficiencia valvular aórtica (p. ej. enfermedades del tejido conectivo como síndrome de Marfan o síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, enfermedad de Behcet, hipertensión, artritis reumatoide) o adicionalmente
- para aneurisma y disección aórtica (p. ej. enfermedades vasculares como arteritis de Takayasu o arteritis de células gigantes o aterosclerosis conocida o síndrome de Sjörger), o adicionalmente
- para regurgitación e insuficiencia valvular aórtica (p.ej. endocarditis infecciosa).

También en pacientes tratados simultáneamente con corticosteorides sistémicos puede aumentar el riesgo de aneurisma y disección aórtica, así como de su ruptura.

En caso de dolor abdominal, de pecho o de espalda repentinos, debe indicarse a los pacientes consultar inmediatamente a un médico en un servicio de urgencias.

Si el paciente tiene dificultad para respirar, palpitaciones nuevas o si desarrolla edemas en el vientre o en las extremidades inferiores debe buscar inmediatamente asistencia médica.

Alteraciones visuales

Si se presentan alteraciones de la vista o cualquier síntoma ocular, debe consultarse a un oftalmólogo de forma inmediata.

Fotosensibilidad

Se ha demostrado que ciprofloxacino puede provocar reacciones de fotosensibilidad. Debe aconsejarse a los pacientes que toman ciprofloxacino que eviten la exposición prolongada a la luz solar o a la radiación ultravioleta durante el tratamiento (ver sección 4.8).

Convulsiones

Se sabe que el ciprofloxacino, como otras quinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral de las convulsiones. Se han reportado casos de estado epiléptico. El ciprofloxacino se debe administrar con precaución en pacientes con trastornos del sistema nervioso central que pueden estar predispuestos a convulsiones. Si se producen convulsiones, debe suspenderse el tratamiento con ciprofloxacino inmediatamente (ver sección 4.8).

Neuropatía periférica

En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas, se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesia, hipostesia, disestesia o debilidad. Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con ciprofloxacino que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad, para prevenir el desarrollo de una afección potencialmente irreversible (ver sección 4.8).

Efectos del sistema nervioso central (SNC):

Reacciones psiquiátricas

Las fluoroquinolonas, incluyendo Ciprofloxacino, se han asociado con un mayor riesgo de reacciones adversas psiquiátricas, que incluyen: psicosis tóxica, alucinaciones o paranoia; depresión o pensamientos o actos suicidas; ansiedad, agitación, o nerviosismo; confusión, delirio, desorientación, o disturbios en la atención; insomnio o pesadillas; deterioro de la memoria. Estas reacciones adversas pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben Ciprofloxacino, suspenda Ciprofloxacino inmediatamente e instituya las medidas apropiadas.

Reacciones adversas del sistema nervioso central:

Las fluoroquinolonas, incluido Ciprofloxacino, se han asociado con un mayor riesgo de convulsiones, aumento de la presión intracraneal (incluido pseudotumor cerebri), mareos y temblores. Al igual que con todas las fluoroquinolonas, use Ciprofloxacino con precaución en pacientes con trastornos del SNC conocidos o sospechosos (por ejemplo, arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a convulsiones o reducir el umbral de convulsiones. Estas reacciones adversas pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben Ciprofloxacino, suspenda Ciprofloxacino inmediatamente e instituya las medidas apropiadas.

Trastornos cardíacos

Deben tomarse precauciones al usar fluoroquinolonas, incluido ciprofloxacino, en pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT como, por ejemplo:

- síndrome de QT largo congénito
- uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (p. ej. antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)
- desequilibrio electrolítico no corregido (p. ej. hipokalemia, hipomagnesemia)
- enfermedad cardíaca (p. ej. insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia)

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Por consiguiente, deben tomarse precauciones al usar fluoroquinolonas, incluido ciprofloxacino, en estas poblaciones.

(Consulte la sección 4.2 Pacientes de edad avanzada, sección 4.5, sección 4.8, sección 4.9).

Alteraciones de la glucosa en la sangre

Al igual que con todas las fluoroquinolonas, con ciprofloxacino, se han notificado alteraciones de la glucosa en sangre, que incluyen hipoglucemia e hiperglucemia. En los pacientes tratados con ciprofloxacino, la disglucemia ocurrió predominantemente en pacientes diabéticos ancianos que reciben tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (p. ej., sulfonilurea) o con insulina. Se han notificado casos graves de hipoglucemia que resultan en coma o muerte. En pacientes diabéticos se recomienda un control cuidadoso de la glucosa en sangre. Si ocurre una reacción de hipoglucemia, suspenda Ciprofloxacino e inicie la terapia apropiada de inmediato

Sistema gastrointestinal

La incidencia de diarrea grave y persistente durante o después del tratamiento (incluidas varias semanas después del tratamiento) puede indicar una colitis asociada a antibióticos (que puede poner en riesgo la vida del paciente y provocar la muerte), y requerir tratamiento inmediato (ver sección 4.8). En estos casos, el tratamiento con ciprofloxacino debe suspenderse inmediatamente e iniciarse un tratamiento adecuado. Los medicamentos antiperistálticos están contraindicados en esta situación.

Sistema renal y urinario

Se han informado casos de cristaluria relacionados con el uso de ciprofloxacino (ver sección 4.8). Los pacientes que reciben ciprofloxacino deben estar bien hidratados y debe evitarse una alcalinidad excesiva de la orina.

Alteración de la función renal

Dado que ciprofloxacino se excreta sin cambios mayormente por la vía renal, debe ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal como se describe en la sección 4.2 para evitar un aumento de las reacciones adversas al medicamento por la acumulación de ciprofloxacino.

Sistema hepatobiliar

Se han informado casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática con riesgo de muerte con ciprofloxacino (ver sección 4.8). En caso de cualquier signo o síntoma de enfermedad hepática (como anorexia, ictericia, coluria, prurito o dolor a la palpación del abdomen), debe interrumpirse el tratamiento.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Se han reportado reacciones hemolíticas con ciprofloxacino en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Debe evitarse el uso de ciprofloxacino en estos pacientes a menos que se considere que el beneficio potencial es mayor que el riesgo posible. En este caso, debe vigilarse la posible aparición de hemólisis.

Resistencia

Durante o después del tratamiento con ciprofloxacino, pueden aislarse bacterias que muestren resistencia a ciprofloxacino, con o sin signos clínicos de sobreinfección. Puede existir un riesgo especial de seleccionar bacterias resistentes a ciprofloxacino con la extensión de la duración del tratamiento y cuando se tratan infecciones nosocomiales y/o infecciones causadas por especies de *Staphylococcus* y *Pseudomonas*.

Citocromo P450

Ciprofloxacino inhibe el CYP1A2 y, por lo tanto, puede causar un aumento de la concentración sérica de fármacos administrados concomitantemente metabolizados por esta enzima (como teofilina, clozapina, olanzapina, ropinirol, tizanidina, duloxetina, agomelatina). Por consiguiente, debe monitorearse rigurosamente a los pacientes que tomen estos fármacos concomitantemente con ciprofloxacino para detectar la presencia de signos clínicos de intoxicación, y puede ser necesaria la determinación de las concentraciones séricas (p. ej. de teofilina) (ver sección 4.5). La administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina está contraindicada.

Metotrexato

No se recomienda la administración concomitante de ciprofloxacino con metotrexato (consulte la Sección 4.5).

Interacción con las pruebas

La actividad *in-vitro* de ciprofloxacino frente a *Mycobacterium tuberculosis* podría dar lugar a falsos negativos en los resultados de los análisis bacteriológicos en muestras de pacientes en tratamiento con ciprofloxacino.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros productos sobre el ciprofloxacino:

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Ciprofloxacino, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que prolongan el intervalo QT (p. ej. antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver sección 4.4).

Formación de complejos por quelación

La administración simultánea de ciprofloxacino (oral) y medicamentos que contienen cationes multivalentes y suplementos minerales (p. ej. calcio, magnesio, aluminio, hierro), aglutinantes de fosfato poliméricos (p. ej., sevelámero o carbonato de lantano), sucralfato o antiácidos, y fármacos altamente tamponados (p. ej., didanosina comprimidos) que contienen magnesio, aluminio o calcio reduce la absorción de ciprofloxacino. En consecuencia, el ciprofloxacino se debe administrar 1 o 2 horas antes o al menos 4 horas después de estas preparaciones. La restricción no se aplica a los antiácidos que pertenecen a la clase de bloqueadores de los receptores H2.

Alimentos y productos lácteos

El calcio en la dieta como parte de una comida no afecta significativamente la absorción. Sin embargo, se debe evitar la administración simultánea de productos lácteos o bebidas fortificadas con minerales (p. ej., leche, yogur, jugo de naranja fortificado con calcio) con ciprofloxacino porque se puede reducir la absorción de ciprofloxacino.

Probenecid

El probenecid interfiere con la secreción renal de ciprofloxacino. La administración conjunta de probenecid y ciprofloxacino aumenta las concentraciones séricas de ciprofloxacino.

Metoclopramida

La metoclopramida acelera la absorción de ciprofloxacino (oral), lo que resulta en menor tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad de ciprofloxacino.

Omeprazol

La administración concomitante de medicamentos que contienen ciprofloxacino y omeprazol da como resultado una ligera reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de ciprofloxacino.

Agentes antidiabéticos:

Se han notificado alteraciones de la glucemia, incluida la hiperglucemia e hipoglucemia, en pacientes tratados concomitantemente con fluoroquinolonas, incluido Ciprofloxacino, y un agente antidiabético. Por lo tanto, se recomienda un control cuidadoso de la glucosa en sangre cuando estos agentes se administran conjuntamente. Si se produce una reacción de hipoglucemia, se debe suspender Ciprofloxacino, y se debe iniciar la terapia adecuada de inmediato.

Efectos del ciprofloxacino en otros medicamentos:

Tizanidina

Tizanidina no debe administrarse junto con ciprofloxacino (consulte la Sección 4.3). En un estudio clínico con sujetos sanos, hubo un aumento en la concentración sérica de tizanidina (aumento de la $C_{m\acute{a}x}$: 7 veces, intervalo: de 4 a 21 veces; aumento del ABC: 10 veces, intervalo: de 6 a 24 veces) cuando se administra concomitantemente con ciprofloxacino. El aumento de la concentración sérica de tizanidina se asocia con la potenciación de los efectos hipotensores y sedantes.

Metotrexato

El transporte tubular renal de metotrexato puede ser inhibido por la administración concomitante de ciprofloxacino, que puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de metotrexato y

elevar el riesgo de reacciones de toxicidad asociadas al metotrexato. No se recomienda el uso concomitante (ver sección 4.4).

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino y teofilina puede causar un incremento indeseable de la concentración sérica de teofilina. Esto puede producir reacciones adversas inducidas por teofilina, que en casos poco frecuentes pueden poner en riesgo la vida del paciente o ser mortales. Durante el uso concomitante, debe monitorearse la concentración sérica de teofilina y reducir su dosis según sea necesario (ver sección 4.4).

Otros derivados de xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y cafeína o pentoxifilina (oxipentifilina), se ha reportado un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados xantínicos.

Fenitoína

La administración simultánea de ciprofloxacino y fenitoína puede dar como resultado un aumento o reducción de los niveles séricos de fenitoína, de modo que se recomienda monitorear los niveles del fármaco.

Ciclosporina

Se observó un aumento temporal de la concentración de creatinina sérica tras administrar medicamentos con ciprofloxacino y ciclosporina de forma simultánea. Por lo tanto, es necesario controlar las concentraciones de creatinina sérica en estos pacientes con frecuencia (dos veces por semana).

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K puede potenciar sus efectos anticoagulantes. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad o el estado general del paciente, por lo que es difícil evaluar el aporte de ciprofloxacino al aumento del índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*). El INR debe monitorearse con frecuencia durante e inmediatamente después a la administración concomitante de ciprofloxacino con un antagonista de la vitamina K (p. ej., warfarina, acenocumarol, fenprocumón o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos, se demostró que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima CYP450 1A2 como fluvoxamina, puede provocar un aumento del ABC y la C_{max} de duloxetina. A pesar de que no existen datos clínicos disponibles sobre una posible interacción con ciprofloxacino, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante (ver sección 4.4).

Ropinirol

En un estudio clínico, se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima CYP450 1A2, produce un aumento de la C_{max} y el ABC de ropinirol en un 60 % y 84 %, respectivamente. Se recomienda vigilar los efectos adversos asociados a ropinirol y ajustar la dosis según corresponda durante y tras la administración concomitante con ciprofloxacino (ver sección 4.4).

Lidocaína

Se demostró en sujetos sanos que la administración concomitante de medicamentos que contienen lidocaína con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima CYP450 1A2, reduce la depuración de lidocaína intravenosa en un 22 %. Aunque el tratamiento con lidocaína fue bien tolerado, puede producirse una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios tras la administración concomitante.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y N-desmetilclozapina aumentaron en un 29 % y un 31 %, respectivamente. Se recomienda la vigilancia clínica y el ajuste apropiado de la dosis de clozapina durante y poco después de la administración conjunta con ciprofloxacino (consulte la sección 4.4).

Sildenafil

La C_{max} y el ABC de sildenafil aumentaron aproximadamente al doble en sujetos sanos tras una dosis oral de 50 mg administrada concomitantemente con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, se recomienda evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de prescribir ciprofloxacino concomitantemente con sildenafil.

Agomelatina

En estudios clínicos, se demostró que fluvoxamina, un potente inhibidor de la isoenzima CYP450 1A2, inhibe marcadamente el metabolismo de agomelatina, lo cual provoca un aumento de 60 veces de la exposición a agomelatina. A pesar de que no existen datos clínicos disponibles sobre una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de CYP450 1A2, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante (ver sección 4.4).

Zolpidem

La administración concomitante de ciprofloxacino puede aumentar los niveles de zolpidem en sangre; no se recomienda el uso concomitante.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos disponibles sobre la administración de ciprofloxacino a mujeres embarazadas no muestran toxicidad malformativa ni feto-neonatal a causa de ciprofloxacino. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos con respecto a la toxicidad en la reproducción. En animales juveniles y prenatales expuestos a quinolonas, se han observado efectos sobre cartílagos inmaduros. Por lo tanto, no puede excluirse que el fármaco pueda causar daño al cartílago articular en el organismo humano inmaduro o en el feto (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de ciprofloxacino durante el embarazo.

Lactancia

Ciprofloxacino se excreta por la leche materna. Debido al posible riesgo de lesión articular, no debe usarse ciprofloxacino durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Debido a sus efectos neurológicos, ciprofloxacino puede afectar el tiempo de reacción. Por lo tanto, la capacidad para conducir o usar maquinaria puede verse afectada.

4.8 Eventos adversos

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más comúnmente reportadas son náuseas y diarrea.

Las RAM derivadas de los estudios clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización con Ciproxina (tratamiento oral, intravenosa y secuencial) clasificadas por categorías de frecuencia se enumeran a continuación. El análisis de frecuencia tiene en cuenta los datos de la administración oral e intravenosa de ciprofloxacino.

**Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios sistemas orgánicos y sentido (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) en relación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes (ver sección 4.4).*

Clase de órgano y sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a <1/100	Raros ≥ 1/10,000 a <1/1,000	Muy raros <1/10,000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones y parasitosis		Superinfecciones micóticas			
Trastornos hemáticos del sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Pancitopenia (potencialmente letal) Depresión de la médula ósea (con riesgo de muerte)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica Edema alérgico/angioedema	Reacción anafiláctica Choque anafiláctico (con riesgo de muerte) (ver sección 4.4) Reacción tipo enfermedad del suero	
Trastornos endócrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	<i>Alteraciones de la glucosa en sangre:</i> Hiperglucemia Hipoglucemia (ver sección 4.4)		Coma hipoglucémico (ver sección 4.4)
Trastornos psiquiátricos*		Hiperactividad psicomotriz/agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Sueños anormales Depresión (que pueden culminar en ideaciones/pensamientos suicidas, o intento de suicidio/consumación del suicidio) (ver sección 4.4) Alucinaciones	Reacciones psicóticas (que pueden culminar en ideaciones/pensamientos suicidas, o intento de suicidio/consumación del suicidio) (ver sección 4.4)	Manía, incluida hipomanía

Clase de órgano y sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a <1/100	Raros ≥ 1/10,000 a <1/1,000	Muy raros <1/10,000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso*		Cefalea Mareos Trastornos del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipoestesia Temblor Convulsiones (incluido el estado epiléptico, consulte la sección 4.4) Vértigo	Migraña Trastorno de la coordinación Alteraciones de la marcha Trastorno del nervio olfativo Hipertensión intracraneal y pseudotumor cerebral	Neuropatía y polineuropatía periférica (consulte la sección 4.4)
Trastornos oculares*			Alteraciones visuales (p. ej. diplopía)	Distorsiones visuales del color	
Trastornos del oído y del laberinto*			Acúfenos Pérdida/alteración de la audición		
Trastornos cardíacos**			Taquicardia		Arritmia ventricular, torsades de pointes (mayormente en pacientes con factores de riesgo para prolongación del intervalo QT), ECG con prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.9)
Trastornos vasculares**			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea (incluida la afección asmática)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Flatulencia	Colitis asociada a antibióticos (muy raramente con posible desenlace fatal) (ver sección 4.4)	Pancreatitis	

Clase de órgano y sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a <1/100	Raros ≥ 1/10,000 a <1/1,000	Muy raros <1/10,000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Disfunción hepática Ictericia colestásica Hepatitis	Necrosis hepática que en muy raras ocasiones puede evolucionar a insuficiencia hepática con riesgo de muerte) (ver sección 4.4)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad (consulte la sección 4.4)	Petequias Eritema multiforme Eritema nudoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente mortal) Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)	Pustulosis exantemato sa aguda generalizada (AGEP) Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos*		Dolor musculoesquelético (p. ej., dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor en el pecho) Artralgia	Mialgia Artritis Aumento del tono muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Rotura de tendón (especialmente del tendón de Aquiles) (ver sección 4.4) Exacerbación de los síntomas de miastenia grave (ver sección 4.4)	

Clase de órgano y sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a <1/100	Raros ≥ 1/10,000 a <1/1,000	Muy raros <1/10,000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos renales y urinarios		Disfunción renal	Insuficiencia renal Hematuria Cristaluria (consulte la sección 4.4) Nefritis tubulointersticial		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*		Astenia Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)		
Estudios de laboratorio		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de amilasa		Aumento de la proporción internacional normalizada (en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K)

** Se ha informado sobre casos de aneurisma y disección aórtica, a veces dificultados por rupturas (incluso casos mortales), así como de insuficiencia aórtica en una de las válvulas en pacientes que han recibido fluroquinolonas (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La incidencia de artropatía (artralgia, artritis), mencionada más arriba, se refiere a la información recogida en estudios con adultos. En niños, se ha reportado que la artropatía se produce con frecuencia (ver sección 4.4).

Uso geriátrico:

Los estudios epidemiológicos informan un aumento en la tasa de aneurisma y disección aórtica dentro de los dos meses posteriores al uso de fluoroquinolonas, particularmente en pacientes ancianos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través de la siguiente dirección electrónica: farmacovigilancia.peru@bayer.com.

4.9 Sobredosis

Se ha reportado un caso de sobredosis con 12 g que produjo síntomas leves de toxicidad. Se ha reportado un caso de sobredosis aguda con 16 g que causó insuficiencia renal aguda.

Los síntomas de sobredosis consisten en mareos, temblores, cefalea, cansancio, convulsiones, alucinaciones, confusión, molestias abdominales, insuficiencia renal y hepática, así como cristaluria y hematuria. Se han reportado casos de toxicidad renal reversible.

Además de las medidas de urgencia de rutina, como el vaciado ventricular seguido de carbón activado, se recomienda controlar la función renal, incluido el pH urinario y, si fuera necesario,

acidificar la orina para evitar la cristaluria. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados. Los antiácidos que contienen calcio o magnesio pueden teóricamente reducir la absorción de ciprofloxacino en caso de sobredosis.

Solo se elimina una pequeña cantidad de ciprofloxacino (<10 %) por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

En caso de sobredosis, debe implementarse tratamiento sintomático. Debe iniciarse monitoreo mediante ECG dada la posibilidad de prolongación del intervalo QT.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fluoroquinolonas, código ATC: J01MA02

Mecanismo de acción

Como agente antibacteriano perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, la acción bactericida de ciprofloxacino se debe a la inhibición tanto de la topoisomerasa de tipo II (ADN-girasa) como de la topoisomerasa de tipo IV, necesarias para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La eficacia depende principalmente de la relación entre la concentración máxima en suero (C_{max}) y la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ciprofloxacino para un patógeno bacteriano y la relación entre el área bajo la curva (ABC) y la CMI.

Mecanismo de resistencia

La resistencia in-vitro frente a ciprofloxacino puede adquirirse a través de un proceso por etapas, mediante mutaciones en los lugares diana de la ADN girasa y la topoisomerasa IV. El grado de resistencia cruzada entre ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas resultante es variable. Es posible que las mutaciones únicas no produzcan resistencia clínica, pero por lo general, las mutaciones múltiples sí producen resistencia clínica a muchos o todos los principios activos del grupo.

La impermeabilidad y/o la resistencia por un mecanismo de bombeo de eflujo del principio activo pueden tener un efecto variable en la sensibilidad a las fluoroquinolonas, que depende de las propiedades fisicoquímicas de los diversos principios activos dentro del grupo y de la afinidad de los sistemas de transporte para cada principio activo. Todos los mecanismos de resistencia in-vitro suelen observarse en las cepas clínicas.

Los mecanismos de resistencia que inactivan otros antibióticos, como las barreras de permeabilidad (frecuentes en *Pseudomonas aeruginosa*) y los mecanismos de eflujo pueden afectar la sensibilidad a ciprofloxacino.

Se ha reportado resistencia mediada por plásmidos, codificada por genes qnr.

Espectro de actividad antibacteriana

Los puntos de corte separan las cepas susceptibles de las cepas con susceptibilidad intermedia y estas últimas de las cepas resistentes:

Recomendaciones de EUCAST

Microorganismos	Susceptibles	Resistentes
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0.25 mg/L	R > 0.5 mg/L
<i>Salmonella spp.</i>	S ≤ 0.06 mg/L	R > 0.06 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 0.5 mg/L	R > 0.5 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0.06 mg/L	R > 0.06 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0.125 mg/L	R > 0.125 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 > 0.03 mg/L
Puntos de corte no relacionados con especies*	S ≤ 0.25 mg/L	R > 0.5 mg/L

- 1
- Staphylococcus spp.: los puntos de corte para el ciprofloxacino se relacionan con la tratamiento de dosis alta.
- *
- Se han determinado los puntos de corte no relacionados con la especie, principalmente a partir de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos, y son independientes de las distribuciones de la CMI de especies específicas. Estos solo son útiles en especies a las que no se les ha asignado un punto de corte específico de especie, y no en aquellas especies en las que no se recomienda una prueba de sensibilidad.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo en ciertas especies, motivo por el cual es importante tener información local sobre resistencia, en especial cuando se tratan infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del fármaco es cuestionable al menos en algunos tipos de infecciones, debe solicitarse la opinión de un experto según resulte necesario.

Agrupaciones de especies relevantes de acuerdo con la susceptibilidad al ciprofloxacino (para especies de Streptococcus, consulte la sección 4.4).

ESPECIES COMÚNMENTE SUSCEPTIBLES
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u> Bacillus anthracis (1)
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u> 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
<u>Microorganismos anaerobios</u> Mobiluncus
<u>Otros microorganismos</u> Chlamydia trachomatis (\$) Chlamydia pneumoniae (\$) Mycoplasma hominis (\$) Mycoplasma pneumoniae (\$)
ESPECIES PARA LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u> Enterococcus faecalis (\$) Staphylococcus spp. *(2)
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u> 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*

<u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ORGANISMOS INHERENTEMENTE RESISTENTES
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enteroccus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Microorganismos anaerobios</u> Excepto como se menciona arriba
<u>Otros microorganismos</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* Se ha demostrado la eficacia clínica para aislamientos susceptibles en indicaciones clínicas aprobadas + Tasa de resistencia ≥ 50 % en uno o más países de la UE (\$): Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos (1): Los estudios se han realizado en animales infectados experimentalmente por inhalación de esporas de <i>Bacillus anthracis</i>; estos estudios revelan que el tratamiento con antibióticos iniciado poco después de la exposición evita la aparición de la enfermedad si el tratamiento se aplica hasta la disminución del número de esporas en el organismo por debajo de la dosis infecciosa. El uso recomendado en sujetos humanos se basa principalmente en la sensibilidad <i>in-vitro</i> y en datos de experimentación en animales junto con datos limitados en humanos. Un tratamiento de dos meses con ciprofloxacino oral en una dosis de 500 mg dos veces al día en adultos se considera igual de eficaz para prevenir la infección por carbunco en humanos. El médico tratante debe remitirse a los documentos de consenso nacional y/o internacional sobre el tratamiento de carbunco. (2): Los <i>S. aureus</i> resistentes a la meticilina expresan muy frecuentemente corresistencias a las fluoroquinolonas. La tasa de resistencia a la meticilina está entre el 20 y el 50 % en todas las especies de estafilococos y es habitualmente mayor en cepas aisladas en entornos nosocomiales.

5.2
 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de dosis únicas de comprimidos de ciprofloxacino de 250 mg, 500 mg y 750 mg, el ciprofloxacino se absorbe rápida y ampliamente, principalmente desde el intestino delgado, alcanzando concentraciones séricas máximas de 1 a 2 horas más tarde. Las dosis únicas de 100-750 mg produjeron concentraciones séricas máximas dependientes de la dosis (C_{máx}) entre 0.56 y 3.7 mg/L. Las concentraciones séricas aumentan proporcionalmente con dosis de hasta 1000 mg.

La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 70 % al 80 %.

Se ha demostrado que una dosis oral de 500 mg administrada cada 12 horas produce un área bajo la curva (ABC) de concentración sérica-tiempo equivalente a la producida por una infusión intravenosa de 400 mg de ciprofloxacino administrada durante 60 minutos cada 12 horas.

Distribución

La unión a proteínas de ciprofloxacino es baja (20 al 30 %). Ciprofloxacino está presente en el plasma mayormente en una forma no ionizada y, en estado estacionario, tiene un volumen de distribución amplio, de 2 a 3 L/kg de peso corporal. Ciprofloxacino alcanza concentraciones altas en una variedad de tejidos, como el pulmón (líquido epitelial, macrófagos alveolares, tejido de biopsia), los senos paranasales, las lesiones inflamadas (líquido de ampollas de cantaridina) y el tracto genitourinario (orina, próstata, endometrio), donde se alcanzan concentraciones totales que exceden a aquellas de las concentraciones plasmáticas.

Biotransformación

Se han reportado concentraciones bajas de cuatro metabolitos que se identificaron como: desetilenciprofloxacino (M1), sulfociprofloxacino (M2), oxociprofloxacino (M3) y formilciprofloxacino (M4). Los metabolitos muestran actividad antimicrobiana *in-vitro*, aunque en menor grado que el compuesto original.

Se sabe que ciprofloxacino es un inhibidor moderado de las isoenzimas CYP 450 1A2.

Eliminación

Ciprofloxacino se excreta sin cambios principalmente por vía renal y, en menor grado, en las heces. La vida media de eliminación sérica en sujetos con función renal normal es de aproximadamente 4 a 7 horas.

	Excreción de ciprofloxacino (% de la dosis)	
	Administración oral	
	Orina	Heces
Ciprofloxacino	44.7	25.0
Metabolitos (M ₁ - M ₄)	11.3	7.5

La depuración renal es de 180–300 ml/kg/h y la depuración total corporal es de 480–600 ml/kg/h. Ciprofloxacino se somete tanto a filtración glomerular como a secreción tubular. Las alteraciones graves de la función renal dan lugar a un aumento de la vida media de ciprofloxacino de hasta 12 horas.

La depuración no renal de ciprofloxacino se debe principalmente a la secreción transintestinal activa y al metabolismo. El 1% de la dosis se excreta por vía biliar. Ciprofloxacino está presente en la bilis en concentraciones altas.

Pacientes pediátricos

Los datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos son limitados.

En un estudio en niños, la C_{max} y el ABC no dependieron de la edad (a partir de un año). No se observó ningún incremento considerable en la C_{max} y el ABC con la administración de dosis múltiples (10 mg/kg tres veces al día).

En 10 niños con sepsis grave, la C_{max} fue de 6.1 mg/L (intervalo 4.6-8.3 mg/L) después de una infusión intravenosa de 1 hora de 10 mg/kg en niños menores de un año, en comparación con 7.2 mg/L (intervalo 4.7-11.8 mg/L) en niños de 1 a 5 años de edad. Los valores del ABC fueron 17.4 mg*h/L (intervalo 11.8-32.0 mg*h/L) y 16.5 mg*h/l (intervalo 11.0-23.8 mg*h/L) en los grupos de edad correspondientes.

Estos valores están dentro del intervalo descrito en los adultos, con dosis terapéuticas. A partir de un análisis farmacocinético en la población de pacientes pediátricos con diversas infecciones, la vida media promedio prevista en niños es de aproximadamente 4 a 5 horas, y la biodisponibilidad de la suspensión oral varía entre el 50 y el 80%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos pre clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad de dosis única, toxicidad de dosis repetidas, potencial carcinogénico o toxicidad en la reproducción.

Al igual que otras quinolonas, ciprofloxacino es fototóxico en animales a niveles de exposición clínicamente relevantes. En estudios *in-vitro* y en experimentos en animales, los datos sobre fotomutagenicidad y fotocarcinogenicidad muestran un débil efecto fotomutagénico o fototumorigénico de ciprofloxacino. Este efecto fue comparable al de otros inhibidores de la girasa.

Tolerabilidad articular

Como se ha documentado con otros inhibidores de la girasa, ciprofloxacino produce daños en las articulaciones de carga principales en animales inmaduros. La magnitud de la lesión cartilaginosa varía según la edad, la especie y la dosis; el daño puede reducirse liberando peso de las articulaciones. Los estudios en animales maduros (rata, perro) no revelaron indicios de lesiones en los cartílagos. En un estudio de perros *beagle* jóvenes, ciprofloxacino provocó cambios articulares graves en dosis terapéuticas tras dos semanas de tratamiento, que seguían observándose al cabo de 5 meses.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina,
Crospovidona,
Almidón de maíz,
Estearato de magnesio,
Dióxido de silicio altamente disperso.

Recubrimiento:

Hipromelosa,
Macrogol 4000
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No es aplicable

6.3 Periodo de validez

2 años

No utilizar después de la fecha de caducidad impresa en el empaque.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se utiliza el siguiente material de envase:

Blíster de PVC-PVDC / Al

Caja por 2, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ningún requisito especial.

7. Fabricante

Fabricado por: Corporación Bonima S.A. de C.V., San Salvador, El Salvador.

8. Importado y distribuido por:

Bayer S.A. Perú

Venta bajo receta médica.

Revisión del texto: Agosto 2021