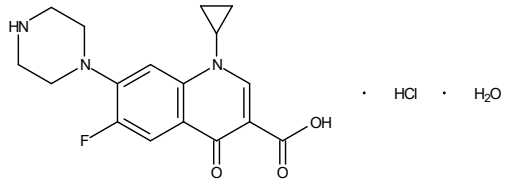
CIPROFLOXACINO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ciprofloxacino 500 mg tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:
Ciprofloxacino clorhidrato monohidrato equivalente a ciprofloxacino base 500 mg.
Excipientes c.s.



Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincar-boxílico clorhidrato, monohidrato

3. FORMA FARMACÉUTICA

Ciprofloxacino 500 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles al ciprofloxacino y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativos en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

Ciprofloxacino se emplea en:

Adultos

- Infecciones de las vías respiratorias bajas causadas por bacterias gramnegativas:
  - ✓ Exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - ✓ Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística o en la bronquiectasia
  - ✓ Neumonía
- Otitis media supurativa, crónica
- Exacerbación aguda de sinusitis crónica, especialmente si ésta es causada por bacterias gramnegativas

- Infecciones de las vías urinarias
- Uretritis y cervicitis gonocócicas
- Epididimorquitis incluyendo casos causados por *Neisseria gonorrhoeae*
- Enfermedad inflamatoria pélvica incluyendo casos causados por *Neisseria gonorrhoeae*

En las infecciones del tracto genital anteriores, cuando se piensa o se sabe que son causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, es particularmente importante obtener información local sobre la prevalencia de la resistencia a ciprofloxacino y confirmar la sensibilidad en base a las pruebas de laboratorio.

- Infecciones del tracto gastrointestinal (p. ej. diarrea del viajero)
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por bacterias gramnegativas
- Otitis maligna externa
- Infecciones de los huesos y de las articulaciones
- Tratamiento de infecciones en pacientes con neutropenia
- Profilaxis de infecciones en pacientes con neutropenia
- Profilaxis de infecciones invasivas causadas por *Neisseria meningitidis*
- Carbunco por inhalación (profilaxis post-exposición y tratamiento curativo)
- Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística causada por *Pseudomonas aeruginosa.*
- Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis.
- Carbunco por inhalación (profilaxis después de la exposición y tratamiento curativo).

Antes de empezar el tratamiento, se debe prestar atención especial a la información disponible sobre la resistencia a ciprofloxacino.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

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 posología se determina según la indicación, la gravedad y localización de la infección, la sensibilidad a ciprofloxacino del microorganismo(s) causante(s) y la función renal del paciente.

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

El tratamiento de las infecciones causadas por algunas bacterias (p.ej. *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* o *Staphylococcus*) puede requerir mayores dosis de ciprofloxacino y la administración concomitante de otros agentes antibacterianos adecuados.

El tratamiento de algunas infecciones puede requerir la administración concomitante de otros agentes antibacterianos adecuados, dependiendo de los patógenos involucrados.

<table>
<tr><th colspan="2">Indicación</th><th>Dosis diaria (mg)</th><th>Duración total del tratamiento (incluyendo potencialmente un tratamiento inicial parenteral con ciprofloxacino)</th></tr>
<tr><td colspan="2">Infecciones de las vías respiratorias bajas</td><td>500 mg a 750 mg, dos veces al día</td><td>7 a 14 días</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Infecciones de las vías respiratorias altas</td><td>Exacerbación aguda de una sinusitis crónica</td><td rowspan="3">500 mg a 750 mg, dos veces al día</td><td>7 a 14 días</td></tr>
<tr><td>Otitis media supurativa crónica</td><td>7 a 14 días</td></tr>
<tr><td>Otitis maligna externa</td><td>28 días, hasta 3 meses.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Infecciones genitourinarias</td><td rowspan="2">Cistitis no complicada</td><td>250 mg a 500 mg, dos veces al día</td><td>3 días</td></tr>
<tr><td colspan="2">En mujeres pre-menopáusicas, se puede utilizar una dosis única de 500 mg.</td></tr>
<tr><td>Cistitis complicada, pielonefritis no complicada</td><td>500 mg, dos veces al día</td><td>7 días</td></tr>
</table>

	Pielonefritis complicada	500 mg 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		a 4 semanas (aguda), a 4 a 6 semanas (crónica)
	Uretritis y cervicitis gonocócicas	500 mg, como dosis única	1 día (dosis única)
	Epididimorquitis y enfermedades inflamatorias pélvicas	500 mg a 750 mg, dos veces al día	Al menos 14 días
Infecciones gastrointestinales	Diarrea causada por patógenos bacterianos, incluyendo *Shigella spp*. distintas de *Shigella dysenteriae* de tipo 1 y tratamiento empírico de la diarrea del viajero grave	500 mg, dos veces al día.	1 día
	Diarrea causada por *Shigella dysenteriae* de tipo 1		5 días
	Diarrea causada por *Vibrio cholerae*		3 días
	Fiebre tifoidea		7 días
	Infecciones intraabdominales causadas por bacterias gram-negativas	500 mg a 750 mg, dos veces al día	5 a 14 días
Infecciones de tejidos blandos		500 mg a 750 mg, dos veces al día	7 a 14 días

Gonorrea uretral, endocervical, rectal o faríngea, no complicadas.	250 mg, como única dosis	1 día (dosis única)

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis seleccionada en función de la gravedad de su infección y del aclaramiento de creatinina del paciente.

Insuficiencia renal y hepática

Dosis inicial y de mantenimiento recomendadas para los pacientes con insuficiencia de la función renal:

Aclaramiento de creatinina [(mL/min)/1,73m^2]	**Creatinina sérica [µmol/L]**	**Dosis oral [mg]**
> 60	< 124	Ver la posología habitual
30 – 60	124 a 168	250 – 500 mg cada 12 h
< 30	> 169	250 – 500 mg cada 24 h
Paciente en hemodiálisis	> 169	250 – 500 mg cada 12 h (después de la diálisis)
Paciente en diálisis peritoneal	> 169	250 – 500 mg cada 12 h

En los pacientes con insuficiencia de la función hepática no se precisa un ajuste de la dosis.

Forma de administración

Las tabletas recubiertas deben ingerirse enteras sin masticar y con líquido. Pueden tomarse independientemente de las comidas. Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. Las tabletas de ciprofloxacino no deben tomarse con productos lácteos (por ejemplo, leche o yogur) ni con zumo de frutas enriquecidos en minerales (por ejemplo, zumo de naranja enriquecido en calcio). (Ver sección 4.5).

En los casos graves o si el paciente no puede tomar tabletas (por ejemplo, pacientes en nutrición entérica), se recomienda comenzar el tratamiento con ciprofloxacino intravenoso, hasta que el cambio a la administración por vía oral sea posible.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas o a cualquier antibacteriano quinolínico relacionado.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Niños menores de 18 años
- Epilepsia
- Trastornos renales y hepáticos.

- Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave.
- No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio.
- Evítese la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones graves e infestaciones mixtas con patógenos grampositivos y anaerobios

La monoterapia con ciprofloxacino no es idónea para el tratamiento de infecciones graves o infecciones que puedan estar causadas por patógenos gram-positivos o anaerobios. En estas infecciones, ciprofloxacino debe administrarse con otros agentes antibacterianos adecuados.

Infecciones estreptocócicas (incluyendo *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecciones del tracto genital

La epididimoorquitis y las enfermedades inflamatorias pélvicas pueden ser causadas por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. Ciprofloxacino debe administrarse concomitantemente con otros agentes antibacterianos adecuados, a menos que pueda excluirse *Neisseria gonorrhoeae* resistente al ciprofloxacino. Si no se obtiene una mejoría clínica después de tres días de tratamiento, debe replantearse el tratamiento.

Infecciones intra-abdominales

Los datos sobre la eficacia de ciprofloxacino en el tratamiento de las infecciones intra-abdominales postquirúrgicas son limitados.

Diarrea del viajero

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

Carbunco por inhalación

El uso en humanos se basa en los datos de susceptibilidad *in-vitro* y en los datos de experimentación animal junto con los datos limitados en humanos. Los médicos prescriptores deben consultar los documentos de consenso nacionales y/o internacionales sobre el tratamiento del carbunco.

Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis

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

Otras infecciones graves y específicas

Con arreglo a las recomendaciones oficiales, el uso de ciprofloxacino para el tratamiento de otras infecciones graves puede estar justificado, tras una evaluación minuciosa de la relación beneficio-riesgo, cuando no puedan emplearse otros tratamientos o después del fracaso del tratamiento convencional y cuando la comprobación microbiológica lo justifique.

El uso de ciprofloxacino para el tratamiento de infecciones graves y específicas distintas a las mencionadas anteriormente no se ha evaluado en ensayos clínicos y la experiencia clínica es limitada. En consecuencia, se aconseja precaución cuando se trate a pacientes con estas infecciones.

Hipersensibilidad

Después de la administración de una dosis única pueden producirse reacciones de hipersensibilidad y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis y reacciones anafilácticas (ver sección 4.8), y pueden poner en peligro la vida del paciente. Si se produce una reacción de este tipo, ciprofloxacino debe interrumpirse y se precisa un tratamiento adecuado.

Sistema musculo-esquelético

Por lo general, ciprofloxacino no debe administrarse en pacientes con antecedentes de enfermedad o trastorno tendinoso relacionado con un tratamiento con quinolonas. No obstante, en casos muy raros, después de la comprobación microbiológica del microorganismo causante y de la evaluación de la relación riesgo/beneficio, ciprofloxacino puede recetarse a estos pacientes para el tratamiento de determinadas infecciones graves, en especial en el caso de fracaso del tratamiento estándar o de resistencia bacteriana, cuando los datos microbiológicos pueden justificar el uso de ciprofloxacino.

Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Este riesgo se incrementa en pacientes usualmente mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. En caso de presentarse dolor o inflamación del tendón de Aquiles debe suspenderse la terapia.

Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Ciprofloxacino debe utilizarse con precaución en los pacientes con miastenia grave (ver sección 4.8).

Fotosensibilidad

Se ha demostrado que ciprofloxacino puede producir reacciones de fotosensibilidad. Se debe aconsejar a los pacientes que tomen ciprofloxacino que eviten la exposición prolongada a la luz solar o a la irradiación ultravioleta durante el tratamiento (ver sección 4.8).

Sistema nervioso central

Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales.

Se sabe que las quinolonas desencadenan convulsiones o disminuyen el umbral convulsivo. Ciprofloxacino debe usarse con precaución en los pacientes con trastornos del sistema nervioso central que puedan estar predispuestos a las convulsiones. Si se producen convulsiones, debe suspenderse el tratamiento con ciprofloxacino (ver sección 4.8). Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de ciprofloxacino. En casos raros, la depresión o la psicosis pueden progresar a una conducta autolesiva. En estos casos, debe suspenderse el tratamiento con ciprofloxacino.

Hay riesgo de presentar síntomas de neuropatía periférica (dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento, debilidad o un cambio en la sensación táctil y la percepción de dolor, temperatura o ubicación espacial de brazos o piernas) poco tiempo después de iniciar el tratamiento, los cuales, en algunos casos, pueden ser irreversibles. En caso de presentar alguno de estos síntomas, contacte a su médico.

Trastornos cardiacos

Puesto que ciprofloxacino se asocia a casos de prolongación del intervalo QT (ver sección 4.8), debe tenerse precaución al tratar a pacientes con riesgo de arritmia del tipo de Torsades de Pointes.

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 peligro la vida del paciente, con posible resultado de muerte), que hará necesario un tratamiento inmediato (ver sección 4.8). En estos casos, el tratamiento con ciprofloxacino debe suspenderse inmediatamente e iniciarse un tratamiento adecuado. En esta situación están contraindicados los medicamentos antiperistálticos.

Sistema renal y urinario

Se han descrito casos de cristaluria relacionados con el uso de ciprofloxacino (ver sección 4.8). Los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina.

Sistema hepatobiliar

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

Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

En pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se han notificado reacciones hemolíticas con ciprofloxacino. Debe evitarse el uso de ciprofloxacino en estos pacientes a menos

que se considere que el beneficio potencial sea mayor que el posible riesgo. En este caso, debe vigilarse la posible aparición de hemólisis.

Hipoglicemia

Como con otras quinolonas, se ha reportado hipoglicemia con mayor frecuencia en pacientes diabéticos, predominantemente en la población anciana. En todos los pacientes diabéticos, se recomienda el monitoreo cuidadoso de los niveles de azúcar en sangre.

Resistencia

Durante o tras el tratamiento con ciprofloxacino se pueden aislar 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 que se metabolizan por esta vía, cuando se administran concomitantemente (por ejemplo, teofilina, clozapina, ropirinol, tizanidina). La administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina está contraindicada. Por lo tanto, se debe controlar estrechamente a los pacientes que tomen estos fármacos concomitantemente con ciprofloxacino, para determinar la presencia de signos clínicos de sobredosis, y puede ser necesaria la determinación de las concentraciones séricas (p.ej. teofilina), (ver sección 4.5).

Metotrexato

No se recomienda la administración concomitante de ciprofloxacino y metotrexato (ver sección 4.5).

Interacción con las pruebas

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros productos sobre ciprofloxacino

Formación de complejos por quelación

La administración simultánea de ciprofloxacino (por vía oral) y fármacos y suplementos minerales que contienen cationes multivalentes (por ejemplo, calcio, magnesio, aluminio, hierro), fijadores del fosfato polimérico (por ejemplo, sevelamer), sucralfato o antiácidos, y fármacos muy tamponados (por ejemplo, comprimidos de didanosina) que contienen magnesio, aluminio o calcio reducen la absorción de ciprofloxacino. En consecuencia, ciprofloxacino debe administrarse 1-2 horas antes o

bien al menos 4 horas después de administrar estos preparados. Esta restricción no es aplicable a los antiácidos de la clase de los antagonistas de los receptores H2.

Alimentos y productos lácteos

El calcio que forma parte de la dieta, no afecta significativamente a la absorción. Sin embargo, debe evitarse la administración simultánea de productos lácteos o de bebidas enriquecidas en minerales (por ejemplo, leche, yogur, zumo de naranja enriquecido en calcio) con ciprofloxacino, ya que se disminuiría la absorción de ciprofloxacino.

Probenecid

Probenecid inhibe la excreción renal de ciprofloxacino. La administración concomitante de probenecid y ciprofloxacino aumenta las concentraciones séricas de ciprofloxacino.

Efectos de ciprofloxacino sobre otros medicamentos

Tizanidina

Tizanidina no debe administrarse en combinación con ciprofloxacino (ver sección 4.3).

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de tizanidina (aumento de la C_{max}: 7 veces, intervalo: 4 - 21 veces; aumento del AUC: 10 veces, intervalo: 6 - 24 veces) cuando se administra concomitantemente con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas de tizanidina se asocia a la potenciación de un efecto hipotensor y sedante.

Metotrexato

El transporte tubular de metotrexato puede verse inhibido por la administración concomitante de ciprofloxacino, que puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de metotrexato y aumentar el riesgo de reacciones tóxicas 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 muy raros pueden poner en peligro la vida del paciente o ser mortales. Durante el uso concomitante, debe controlarse la concentración sérica de teofilina y ajustar su dosis según sea necesario (ver sección 4.4).

Otros derivados xantínicos

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

Fenitoína

La administración simultánea de ciprofloxacino y fenitoína puede causar un aumento o una disminución de los niveles séricos de fenitoína, por lo que se recomienda monitorizar los niveles del fármaco.

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de ciprofloxacino con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes.

Se han notificado muchos casos de aumento de la actividad de los anticoagulantes orales en los pacientes que reciben agentes antibacterianos, incluyendo las fluoroquinolonas. El riesgo puede variar con las infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por consiguiente es difícil evaluar la contribución de las fluoroquinolonas en el aumento del IIN (índice internacional normalizado).

Se aconseja una monitorización frecuente del IIN durante y justo después de la administración concomitante con ciprofloxacino con un agente anticoagulante oral.

Ropinirol

El uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima CYP450 1A2, produce un aumento de la C_{max} y de la AUC del ropinirol en un 60% y 84%, respectivamente. Se aconseja el seguimiento clínico de las reacciones adversas relacionadas y el ajuste adecuado de la dosis durante y justo después de la administración concomitante con ciprofloxacino.

Clozapina

Después de la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante siete días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron en un 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda el seguimiento clínico y el ajuste adecuado de la dosis de clozapina durante y justo después de la administración concomitante con ciprofloxacino (ver sección 4.4).

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 del ciprofloxacino. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos ni indirectos sobre la toxicidad para la reproducción. En animales juveniles y prenatales expuestos a quinolonas se han observado efectos sobre el cartílago inmaduro, por consiguiente, no puede excluirse que el fármaco cause daño al cartílago articular en el organismo inmaduro humano o en el feto (ver sección 5.3).
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso del ciprofloxacino durante el embarazo.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a sus efectos neurológicos, ciprofloxacino puede afectar al tiempo de reacción. Por lo tanto, la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede estar alterada.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia son náuseas y diarrea.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas al fármaco (tratamiento por vía oral, intravenosa y secuencial), clasificadas por categorías de frecuencia. El análisis de las frecuencias tiene en cuenta los datos tanto de la administración oral como intravenosa de ciprofloxacino.

Se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Sobreinfecciones micóticas
	Rara	Colitis asociada a antibióticos (muy rara vez, con posible resultado de muerte) (ver sección4.4.)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Eosinofilia
	Rara	Leucopenia, anemia, neutropenia, leucocitosis, trombocitopenia, trombocitemia
	Muy rara	Anemia hemolítica, agranulocitosis, pancitopenia (con riesgo de muerte), depresión medular (con riesgo de muerte)
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Reacción alérgica, edema / angioedema alérgico
	Muy rara	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico (con riesgo de muerte) (ver sección 4.4), reacción del tipo enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Anorexia
	Rara	Hiperglucemia, hipoglucemia (ver sección 4.4.)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Hiperactividad psicomotriz / agitación
	Rara	Confusión y desorientación, reacción de ansiedad, sueños anormales, depresión, alucinaciones
	Muy rara	Reacciones psicóticas (ver sección 4.4)

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Cefalea, mareos, trastorno del sueño, trastornos del gusto.
	Rara	Parestesia y disestesia, hipoestesia, temblores, convulsiones (ver sección 4.4), vértigo.
	Muy rara	Migraña, trastorno de la coordinación, trastorno de la marcha, trastornos del nervio olfativo, hipertensión intracraneal.
	No conocida	Neuropatía periférica (ver sección 4.4)
Trastornos oculares	Rara	Trastornos visuales
	Muy rara	Distorsiones visuales de colores
Trastornos del oído y del laberinto	Rara	Acúfenos, pérdida/alteración de la audición
Trastornos cardiacos	Rara	Taquicardia
	No conocida	Arritmia ventricular, prolongación del intervalo QT, torsades de pointes*
Trastornos vasculares	Rara	Vasodilatación, hipotensión, síncope
	Muy rara	Vasculitos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Disnea (incluidas afecciones asmáticas)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, diarrea
	Poco frecuente	Vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, dispepsia, flatulencia
	Muy rara	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Aumento de transaminasas, aumento de bilirrubina
	Rara	Trastorno hepático, icterus colestático, hepatitis
	Muy rara	Necrosis hepática (muy rara vez progresa a insuficiencia hepática con riesgo de muerte) (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Exantema, Prurito, Urticaria
	Rara	Reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4)
	Muy rara	Petequias, eritema multiforme, eritema nodoso, Síndrome de Stevens-Johnson (con riesgo de muerte), necrólisis epidérmica tóxica (con riesgo de muerte)
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Dolor musculo-esquelético (por ej. dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor de pecho), artralgia
	Rara	Mialgia, artritis, aumento del tono muscular y calambres

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
	Muy rara	Debilidad muscular, tendinitis, ruptura de tendones (predominantemente del tendón de Aquiles) (ver sección 4.4), exacerbación de los síntomas de miastenia grave (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Trastorno renal
	Rara	Insuficiencia renal, hematuria, cristaluria (ver sección 4.4), nefritis tubulointersticial.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Astenia, fiebre
	Rara	Edema, sudoración (hiperhidrosis)
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Aumento de fosfatasa alcalina en sangre
	Rara	Nivel anormal de protrombina, aumento de la amilasa

*Estas reacciones se notificaron durante el periodo post-comercialización y se observaron predominantemente en los pacientes con más factores de riesgo de prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4).

Pacientes pediátricos

La incidencia de artropatía, mencionada más arriba, se refiere a la información recogida en estudios realizados con adultos. En los niños se ha descrito que la artropatía se produce con frecuencia.

4.9. Sobredosis

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

Los síntomas de sobredosis consisten en: mareos, temblores, cefalea, cansancio, crisis convulsivas, alucinaciones, confusión, molestias abdominales, insuficiencia renal y hepática así como cristaluria y hematuria. Se ha notificado casos de toxicidad renal reversible.

Aparte de las medidas de urgencia habituales, se recomienda monitorizar la función renal, incluyendo, si es preciso, el pH y la acidez urinario, a fin de evitar la cristaluria. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados.

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

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, la transcripción, la reparación y la 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 (AUC) y la CMI.

Mecanismo de resistencia:

La resistencia *in-vitro* frente a ciprofloxacino se adquiere por medio de un proceso por etapas, mediante mutaciones en los lugares diana de la ADN girasa y la topoisomerasa IV. El grado de resistencia cruzada y otras fluoroquinolonas es variable. Puede que las mutaciones únicas no produzcan resistencia clínica, pero por lo general, las mutaciones múltiples sí producen resistencia clínica a todos los principios activos de la clase.

La impermeabilidad y/o la resistencia por un mecanismo de bombeo de reflujo del principio activo pueden tener un efecto variable en la sensibilidad a las fluoroquinolonas, las cuales dependen de las propiedades fisicoquímicas de cada principio activos dentro de la clase y de la afinidad de los sistemas de transporte por cada principio activo. Todos los mecanismos de resistencia *in-vitro* suelen observarse en las cepas clínicas. Los mecanismos de resistencia que desactivan otros antibióticos, como las barreras de penetración (frecuentes en *Pseudomonas aeruginosa*) y los mecanismos de reflujo pueden afectar a la sensibilidad al ciprofloxacino.

Se ha notificado una resistencia mediada por plásmidos, codificada por genes qnr (nivel bajo de resistencia).

Espectro de acción antibacteriana

Los puntos de corte separan las cepas sensibles de las cepas con sensibilidad intermedia y a éstas de las cepas resistentes:

Recomendaciones de EUCAST

Microorganismos	**Sensible**	**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 y	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L

Moraxella catarrhalis		
Neisseria gonorrhoeae	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
Neisseria meningitidis	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
Puntos de corte no relacionados con la especie*****	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

1. *Staphylococcus* spp. - Los puntos de corte de ciprofloxacino en relación con el tratamiento a dosis altas.

* Se han determinado los puntos de corte no relacionados con la especie, principalmente a partir de los datos de la relación farmacocinética/farmacodinámica, y son independientes de las distribuciones de la CMI de especies específicas. Sólo son útiles en especies para las que no se ha asignado un punto de corte específico de especie y no en aquellas especies en las que no se recomienda una prueba de sensibilidad.

Clasificación de las especies relevantes de acuerdo a la sensibilidad a ciprofloxacino (para las especies *Streptococcus*, ver sección 4.4).

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES
Microorganismos aerobios gram-positivos *Bacillus anthracis* (1)
Microorganismos aerobios gramnegativos *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*
Microorganismos anaerobios *Mobiluncus*
Otros microorganismos *Chlamydia trachomatis* ($) *Chlamydia pneumoniae* ($) *Mycoplasma hominis ($)* *Mycoplasma pneumoniae* ($)
ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE CONSTITUIR UN PROBLEMA
Microorganismos aerobios gram-positivos

Enterococcus faecalis ($) *Staphylococcus* spp. *(2)
Microorganismos aerobios gram-negativos *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**
Microorganismos anaerobios *Peptostreptococcus* spp. *Propionibacterium acnes*
MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INTRÍNSECA
Microorganismos aerobios gram-positivos *Actinomyces* *Enteroccus faecium* *Listeria monocytogenes*
Microorganismos aerobios gram-negativos *Stenotrophomonas maltophilia*
Microorganismos anaerobios Excepto los listados arriba.
Otros microorganismos *Mycoplasma genitalium* *Ureaplasma urealitycum*

***** Se ha demostrado la eficacia clínica en cepas sensibles en las 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 *Bacillus anthracis*; 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 *in-vitro* y en datos de experimentación en animales conjuntamente con datos en humanos limitados. Un tratamiento con ciprofloxacino oral administrado en adultos con una dosis de 500 mg dos veces al día durante dos meses, se considera igual de eficaz. En lo que respecta al tratamiento del carbunco, se debe remitir al médico a cargo del tratamiento, los documentos de consenso nacionales o internacionales.

(2): *S. aureus* resistente a la meticilina expresan muy comúnmente co-resistencias a las fluoroquinolonas. El índice de resistencia a la meticilina es de aproximadamente del 20 al 50% en todas las especies de estafilococos y normalmente es mayor en aislados nosocomios.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de dosis únicas de 250 mg, 500 mg y 750 mg de ciprofloxacino tabletas, ciprofloxacino se absorbe rápida y ampliamente, principalmente en el intestino delgado, y las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 1-2 horas más tarde.

Las dosis únicas de 100 a 750 mg produjeron concentraciones séricas máximas dependientes de la dosis (C_{max}), entre 0,56 y 3,7 mg/L. Las concentraciones séricas aumentan proporcionalmente con la dosis de hasta 1000 mg.

La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 70 al 80%.

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

Distribución

La unión de ciprofloxacino a las proteínas es baja (20 al 30%). Ciprofloxacino está presente en el plasma, en gran medida, 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 las vías urinarias (orina, próstata, endometrio), en que se alcanzan concentraciones totales superiores a las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo

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

Se sabe que ciprofloxacino puede ser un inhibidor moderado de las iso-enzimas del CYP4501A2.

Eliminación

Ciprofloxacino se excreta ampliamente y sin modificar por vía renal y, en menor grado, por vía fecal. En sujetos con la función renal normal la semivida de eliminación del suero es de aproximadamente 4 - 7 horas.

Excreción de ciprofloxacino (% de la dosis)		
	Administración oral	
	Orina	**Heces**
Ciprofloxacino	44,7	25,0
Metabolitos (M1 - M4)	11,3	7,5

El aclaramiento renal es de 180 - 300 mL/kg/h y el aclaramiento total corporal es de 480 - 600 mL/kg/h. Ciprofloxacino se somete tanto a filtración glomerular como a secreción tubular. Trastornos graves de la función renal dan lugar a un aumento de las semividas de ciprofloxacino de hasta 12 horas.

El aclaramiento no renal de ciprofloxacino se debe principalmente a la secreción transintestinal 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

Como ocurre con otras quinolonas, ciprofloxacino es fototóxico en animales a niveles de exposición clínicamente relevantes. En estudios *in-vitro* y en estudios en animales, los datos sobre fotomutagenicidad y fotocarcinogenicidad muestran un débil efecto fotomutagénico o fototumorogénico 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 puede producir daño del cartílago articular durante la fase de crecimiento en animales inmaduros. La magnitud de la lesión cartilaginosa varía según la edad, la especie y la dosis; el daño puede reducirse liberando las articulaciones del peso. Los estudios en animales maduros (rata, perro) no revelaron indicios de lesiones en los cartílagos. En un estudio de perros beagle jóvenes, ciprofloxacino causó cambios articulares a dosis terapéuticas tras dos semanas de tratamiento, que seguían observándose al cabo de cinco meses.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón pregelatinizado (derivado de almidón de maíz), povidona, almidón glicolato sódico (derivado de almidón de papa), dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, hidroxipropilmetil celulosa, agua purificada*.

*Se evapora durante el proceso de fabricación.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ciprofloxacino 500 mg se presenta en blíster de PVC/aluminio por 10 y 300 tabletas recubiertas cada uno.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Kilometro 43 Vía Panamericana Cali-Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

24 de mayo de 2016

10. REFERENCIAS

1. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 47, Noviembre de 2013.
2. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 48, Noviembre de 2013.
3. Sanofi Generics. Signal detection Assessment Form No. 36/14 V.3.0. – Fluoroquinolones (ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin). August 2014.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.