

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIPROFLOXACINO ANARTIS 400MG/200ML, solución para perfusión intravenosa.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 100 ml contiene 200 mg de ciprofloxacino (D.O.E) (como ciprofloxacino lactato*)

*Ciprofloxacino lactato se forma a partir de ciprofloxacino y ácido láctico in situ durante el proceso de fabricación

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.
Es una solución límpida e incolora, ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ciprofloxacino está indicado en el tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles (ver 5.1.).

Infecciones de vías respiratorias: Bronconeumonía y neumonía lobar por aerobios Gram-negativos. Bronquitis aguda y reagudización de la bronquitis crónica. Exacerbación pulmonar aguda asociada a infección por P. Aeruginosa en pacientes con fibrosis quística. Bronquiectasias. Empiema.

Infecciones del tracto genito-urinario: Uretritis complicadas y no complicadas. Cistitis aguda no complicada en mujeres. Anexitis. Pielonefritis. Prostatitis bacteriana crónica. Epididimitis. Uretritis o cervicitis gonocócica no complicada.

Infecciones gastrointestinales: Fiebre tifoidea y diarrea infecciosa cuando el tratamiento antibiótico esté indicado.

Infecciones osteoarticulares: Osteomielitis por bacterias Gram-negativas. Artritis séptica.

Infecciones de la piel y tejidos blandos: Ulceras y quemaduras infectadas por bacterias Gram-negativas.

Infecciones sistémicas graves causadas por Gram-negativos: Septicemia y bacteriemia. Infecciones en pacientes inmunodeprimidos con tumores hematológicos o sólidos. Pacientes en unidades de cuidados intensivos con problemas específicos, tales como quemaduras infectadas.

Infecciones de las vías biliares: Colangitis. Colecistitis. Empiema de la vesícula biliar.

Infecciones intra-abdominales: Peritonitis. Abscesos intra-abdominales.

Infecciones pélvicas: Salpingitis. Endometritis. Enfermedad inflamatoria pélvica.

Infecciones otorrinolaringológicas: Otitis media. Sinusitis aguda. Mastoiditis.

Carbunco Tratamiento de los casos clínicos sospechados o confirmados de carbunco intestinal o pulmonar en adultos y niños.

Deberán tenerse en cuenta las directrices oficiales nacionales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuada de antibióticos.

4.2 Posología y forma de administración

La dosificación de ciprofloxacino se determina por la gravedad y el tipo de infección, la sensibilidad de los microorganismos causales y por la edad, peso y función renal del paciente.

Dosis media diaria por vía intravenosa en adultos:

La dosificación oscila entre 200 y 400 mg dos veces al día, dependiendo del tipo de infección, de la gravedad de la enfermedad y de las circunstancias del paciente.

La dosis podrá aumentarse hasta 3x400 mg en infecciones recurrentes debidas particularmente a *Pseudomonas*, *Staphylococcus* y *Streptococcus pneumoniae* o en aquellos casos especialmente graves donde exista riesgo para la vida del paciente.

Al igual que en la fijación de la posología oral, en el caso de pacientes con fibrosis quística se considerará su bajo peso corporal al determinar las dosis en la administración i.v. (Ver Adolescentes y niños).

Carbunco

La dosis recomendada en adultos es de 400 mg por vía intravenosa dos veces al día. El tratamiento debe continuarse con ciprofloxacino por vía oral tan pronto como la situación clínica del paciente lo permita (500 mg dos veces al día por vía oral).

El tratamiento con ciprofloxacino deberá iniciarse inmediatamente cuanto antes.

Personas de edad avanzada:

Aunque en personas de edad avanzada se encuentran niveles séricos de ciprofloxacino más elevados, no es necesario un ajuste en la dosis. La dosis se ajustará en caso de alteración en la función renal (ver Función renal alterada).

Adolescentes y niños:

La dosis recomendada en pacientes pediátricos (5-17 años de edad) con fibrosis quística y exacerbación pulmonar aguda es de 10 mg/kg i.v. cada 8 horas (dosis máxima diaria 1.200 mg). La infusión debe administrarse durante 60 minutos.

Puede emplearse también la terapia secuencial. La dosificación es como sigue: Inicialmente, 10 mg/kg i.v. cada 8 horas (dosis máxima diaria 1.200 mg) seguida por 20 mg/kg por vía oral dos veces al día (dosis máxima diaria 1.500 mg).

La dosis recomendada en niños para el tratamiento del carbunco es de 10-15 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas. Tan pronto como la situación clínica lo permita se pasará a administrar ciprofloxacina por vía oral (10-15 mg/kg por vía oral cada 12 horas). La dosis diaria en niños no debe superar la dosis en adultos.

No ha sido estudiada la administración de ciprofloxacino a adolescentes y niños en otras indicaciones.

Función renal alterada:

1. Función renal alterada.
 - 1.1 Si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 31 y 60 ml/min/1,73m² o la concentración sérica de creatinina entre 1,4 y 1,9 mg/100 ml, la dosis máxima diaria debe ser de 800 mg/día para el régimen i.v.
 - 1.2 Si el aclaramiento de creatinina es igual o inferior a 30 ml/min/1,73 m² o la concentración sérica de creatinina es igual o mayor a 2,0 mg/100 ml, la dosis máxima diaria debe ser de 400 mg/día para el régimen i.v.
2. Función renal alterada en pacientes sometidos a hemodiálisis: dosis como en los días de diálisis y después de ésta.
3. Función renal alterada en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua:

Añadir ciprofloxacino, solución para infusión al dializado (intraperitoneal): 50 mg ciprofloxacino/litro dializado, cuatro veces al día (cada 6 horas), o bien, administrar 500 mg/día de ciprofloxacino por vía oral.

Función hepática alterada:

No precisa ajuste de dosis.

No se ha estudiado la dosificación en niños con alteración de la función renal y/o hepática.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección, la respuesta clínica y los hallazgos bacteriológicos. El periodo de tratamiento habitual, para infecciones agudas es de 5 a 10 días. El tratamiento generalmente debería continuarse durante 3 días después de la desaparición de los signos y síntomas.

En caso de infecciones osteoarticulares la terapia puede prolongarse hasta 4 ó 6 semanas.

La duración recomendada del tratamiento en los pacientes pediátricos con fibrosis quística y exacerbación pulmonar aguda es de 10 – 14 días.

En infecciones por Streptococcus o Chlamydia el tratamiento se prolongará un mínimo de 10 días debido al riesgo de complicaciones tardías.

La duración total del tratamiento del carbunco en pacientes adultos o pediátricos es de 60 días. Inicialmente el tratamiento se administrará vía intravenosa, pero debe pasarse a la administración vía oral tan pronto como la situación clínica del paciente lo permita.

Forma de administración:

Si el paciente es incapaz de ingerir debido a la gravedad de su enfermedad o por otros motivos, se recomienda iniciar la terapia con la forma i.v. de ciprofloxacino. La administración intravenosa inicial puede ser seguida por un tratamiento con ciprofloxacino oral.

La infusión i.v. deberá administrarse mediante infusión lenta durante un periodo de 60 minutos en venas importantes para evitar molestias al paciente y reducir al mínimo el riesgo de irritación venosa (ver Reacciones adversas).

4.3 Contraindicaciones

Ciprofloxacino está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada al mismo y a otras quinolonas, así como en pacientes con antecedentes de patología tendinosa asociada a la administración de quinolonas (ver 4.4.).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a la posible aparición de efectos secundarios relacionados con el sistema nervioso central, ciprofloxacino se utilizará únicamente en los casos en los cuales los beneficios del tratamiento se consideren superiores a los riesgos descritos. Esta precaución será de aplicación en pacientes con epilepsia o con trastornos del sistema nervioso central (como bajo umbral convulsivo, historia de convulsiones, riego sanguíneo cerebral reducido, alteración orgánica cerebral o accidente vascular cerebral).

Se ha observado cristaluria relacionada con el uso de ciprofloxacino. Los pacientes que reciben ciprofloxacino deberán estar bien hidratados y deberán evitar una excesiva alcalinidad de la orina.

La colitis pseudomembranosa es una forma particular de enterocolitis que puede producirse con el uso de antibióticos (en muchos casos debido a *Clostridium difficile*). Si durante el tratamiento o tras el tratamiento se produce diarrea severa y persistente, deberá consultar con su médico. Si se sospecha diarrea por *Clostridium difficile* deberá suspenderse inmediatamente la administración de ciprofloxacino y deberá administrarse un tratamiento adecuado. No deberán utilizarse fármacos depresores del peristaltismo.

La administración de ciprofloxacino a pacientes con historia familiar y/o con déficit congénito de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debe hacerse con precaución debido a que pueden sufrir crisis hemolíticas cuando reciben quinolonas.

Ciprofloxacino puede producir reacciones de fotosensibilidad. Por tanto, se recomienda que los pacientes eviten la exposición solar prolongada durante la terapia con ciprofloxacino. Sin embargo, de no ser posible, debe aconsejarse al paciente que tome las precauciones adecuadas.

Durante el tratamiento con quinolonas se han observado tendinitis y/o ruptura tendinosa (que afecta sobre todo al tendón de Aquiles). Estas reacciones se observan especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados con corticosteroides. Por tanto, el tratamiento con ciprofloxacino debe ser interrumpido y la extremidad afectada mantenida en reposo en caso de aparición de dolor o signos de inflamación. En caso de afectación del tendón de Aquiles, es prioritario evitar la ruptura de ambos tendones.

Ciprofloxacino debe ser utilizado con precaución en pacientes con miastenia gravis.

No deberá utilizarse ciprofloxacino en niños y adolescentes en crecimiento excepto para la indicación: exacerbación pulmonar de la fibrosis quística en niños y adolescentes (5-17 años) y profilaxis y tratamiento del carbunco. Estudios en animales inmaduros han demostrado que ciprofloxacino es causa de artropatía en articulaciones que soportan peso. Sin embargo la revisión de los datos de seguridad en pacientes menores de 18 años (sobre todo pacientes con fibrosis quística) no ha mostrado signos de daño articular o cartilaginoso relacionado con el fármaco.

Se debería considerar la posibilidad del desarrollo de resistencias así como la necesidad de realizar estudios microbiológicos cuando se sospecha fracaso del tratamiento en infecciones debidas a *Pseudomonas aeruginosa* o a *Staphylococcus*.

Este medicamento, por contener 900mg de cloruro de sodio en 100 ml, puede ser perjudicial en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ciprofloxacino inhibe la isoenzima CYP1A2 del citocromo P450, por lo que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se metabolizan por esta vía, cuando se administran concomitantemente. Entre estos fármacos se encuentran teofilina, clozapina, tacrina, ropinirol y tizanidina. Por lo tanto, se deberá de vigilar estrechamente a los pacientes que toman alguno de estos fármacos concomitantemente con ciprofloxacino, con el fin de detectar los signos clínicos de sobredosis, pudiendo ser necesaria la determinación de sus concentraciones plasmáticas, especialmente en el caso de teofilina.

- **Antiácidos, hierro, sucralfato, calcio, didanosina, soluciones orales nutricionales y productos lácteos:** la absorción de ciprofloxacino se reduce con la administración concomitante de hierro, sucralfato, antiácidos y fármacos altamente tamponados que contengan magnesio, aluminio o calcio. Esto también ocurre con la administración concomitante de sucralfato, fármacos antivirales que contengan didanosina en forma tamponada, soluciones orales nutricionales y con cantidades grandes de productos lácteos (leche o productos lácteos líquidos como el yogur). Por tanto, ciprofloxacino deberá administrarse 1 ó 2 horas antes o al menos 4 horas después de la ingesta de estos productos; esto no será aplicable para los antiácidos anti-H₂.
- Derivados de las xantinas: **La administración concomitante de ciprofloxacino y teofilina puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de teofilina. Esto puede dar lugar a la aparición de efectos adversos inducidos por teofilina que en muy raros casos son peligrosos para la vida del paciente. Durante la administración concomitante con teofilina deberán monitorizarse sus concentraciones plasmáticas y la dosis de teofilina deberá ser ajustada adecuadamente.**

La administración concomitante de ciprofloxacino con cafeína o pentoxifilina, produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos derivados xantínicos.

- **AINES:** Estudios con animales han demostrado que la administración concomitante de dosis muy elevadas de quinolonas y de ciertos antiinflamatorios no esteroideos (excepto el ácido acetilsalicílico) pueden producir convulsiones.
- **Ciclosporina:** Cuando se administra ciclosporina concomitantemente con ciprofloxacino se produce un aumento transitorio de las concentraciones plasmáticas de creatinina. Por tanto en estos pacientes deberán controlarse regularmente las concentraciones plasmáticas de creatinina.
- **Warfarina:** La administración concomitante de ciprofloxacino y warfarina puede potenciar el efecto de la warfarina.
- **Glibenclamida:** La administración concomitante de ciprofloxacino y glibenclamida puede potenciar el efecto de la glibenclamida.
- **Probenecid:** Probenecid inhibe la excreción renal de ciprofloxacino, por tanto la administración concomitante de ciprofloxacino y probenecid produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino.
- **Metoclopramida:** La metoclopramida acelera la absorción del ciprofloxacino de manera que las concentraciones plasmáticas máximas de ciprofloxacino se alcanzan con mayor rapidez. Sin embargo, la biodisponibilidad del ciprofloxacino no afecta.
- **Mexiletina:** La administración concomitante de ciprofloxacino y mexiletina puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de mexiletina.
- **Fenitoína:** La administración concomitante de ciprofloxacino y fenitoína puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, por lo que se recomienda monitorizar sus niveles plasmáticos.
- **Premedicación:** No se recomienda la administración concomitante de ciprofloxacino y premedicación opiácea (e.j. papaverina) o premedicación opiácea utilizada como premedicación anticolinérgica (e.j. atropina o hioscina) ya que producen un descenso de las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino.

La administración concomitante de ciprofloxacino y benzodiazepinas como premedicación ha demostrado no afectar los niveles plasmáticos de ciprofloxacino. Sin embargo, dado que la

administración concomitante con diazepam produce un descenso del aclaramiento del diazepam con un aumento de su vida media y se ha objetivado un caso aislado con midazolam, se recomienda una cuidadosa monitorización de las benzodiazepinas en el caso de tratamiento con benzodiazepinas como premedicación.

- **Ropinirol:** La administración concomitante de ciprofloxacino y ropinirol puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de ropinirol, por lo que se recomienda monitorizar sus niveles plasmáticos.
- **Metotrexato:** La administración concomitante de ciprofloxacino y metotrexato puede producir un incremento de los niveles plasmáticos de metotrexato al inhibir el transporte tubular renal. Esto podría incrementar el riesgo de reacciones tóxicas asociadas a metotrexato. Por lo tanto, los pacientes en tratamiento con metotrexato deben ser monitorizados cuando está indicada una terapia concomitante con ciprofloxacino.

Omeprazol: La administración concomitante de ciprofloxacino y omeprazol puede producir una disminución de las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: La experiencia clínica del uso de ciprofloxacino en mujeres embarazadas es limitada. Los estudios de reproducción realizados en ratones, ratas y conejos con administración oral y parenteral no revelaron evidencia alguna de teratogenicidad, deterioro de la fertilidad o del desarrollo peri y post-natal. Sin embargo, como otras quinolonas, ciprofloxacino ha demostrado causar degeneración del cartílago articular en animales inmaduros, (este efecto no se ha observado durante el desarrollo fetal), por lo tanto, no se recomienda su empleo durante el embarazo.

Lactancia: Estudios realizados en ratas han demostrado que ciprofloxacino a dosis terapéuticas es excretado en la leche materna, por lo tanto, no se recomienda su empleo durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La administración de ciprofloxacino puede provocar una disminución de los reflejos al conducir vehículos o manejar máquinas. Esta alteración se incrementa al inicio del tratamiento, cuando se incrementa la dosis y cuando se cambia de medicación al igual que con la ingesta simultánea de alcohol.

4.8 Reacciones adversas

Los efectos adversos mas frecuentes se han producido a nivel del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central.

Se han observado las siguientes reacciones adversas:

Alteraciones

Raras (>1/10.000, <1/1000): malestar general, dolor en extremidades, de espalda y torácico. *generales*
Muy raras (<1/10.000): astenia.

Alteraciones gastrointestinales

Frecuentes (>1/100,<1/10): náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia y pérdida de apetito.

Poco frecuentes (>1/1.000,<1/100): pancreatitis, aumento de la amilasa y de la lipasa.

Raras (>1/10.000,<1/1.000): colitis pseudomembranosa.

Alteraciones del SNC

Frecuentes (>1/100,<1/10): mareos, cefalea, cansancio, agitación y temblor y confusión.

Muy raras (<1/10.000): insomnio, parestesias, sudoración, ataxia, crisis convulsivas, (el umbral

convulsivante en pacientes epilépticos puede verse reducido), aumento de presión intracraneal, ansiedad, pesadillas, distress, depresión y alucinaciones y reacciones psicóticas (que a veces comportan riesgo de autolesión), hiperestesia, hipertonia, marcha inestable.

Estas reacciones en ocasiones pueden producirse con la primera dosis del fármaco. En estos casos, el tratamiento con ciprofloxacino debería suspenderse inmediatamente e instaurarse un tratamiento adecuado.

Alteraciones de los órganos de los sentidos

Muy raras (<1/10.000): disgeusia y disosmia así como posible pérdida del sentido del olfato, que habitualmente se recupera tras finalizar el tratamiento, visión borrosa (por ejemplo, diplopía y cromatopsia), tinnitus, pérdida transitoria de audición (que afecta especialmente a las frecuencias altas).

Alteraciones del aparato respiratorio

Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100): embolismo pulmonar, disnea, edema pulmonar, epistaxis, hemoptisis y tos.

Alteraciones hepáticas

Muy raras (<1/10.000): hepatitis y necrosis hepática que en ocasiones da lugar a fallo hepático grave. Se han descrito aumento transitorio de transaminasas y fosfatasa alcalina así como ictericia colestásica en pacientes con enfermedad hepática.

Alteraciones del sistema genitourinario

Muy raras (<1/10.000): nefritis intersticial, daño de la función renal que puede evolucionar a insuficiencia renal.

En casos aislados: cristaluria o hematuria.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han descrito las siguientes reacciones coincidiendo con la primera dosis del fármaco. Si se produjesen, debe interrumpirse la administración de ciprofloxacino e informar al médico.

Frecuentes (>1/100, <1/10): Reacciones cutáneas como rash, prurito, fiebre medicamentosa.

Muy raras (<1/10.000): petequias, enfermedad bullosa hemorrágica, pápulas, vasculitis, urticaria, eritema nodoso, eritema multiforme (de leve a muy grave e.j. síndrome de Stevens-Johnson), síndrome de Lyell, erupción fija. Reacciones anafilactoides (desde edema facial, vascular y laríngeo hasta disnea y shock) en ocasiones coincidiendo con la primera dosis del fármaco. En caso de que se produjesen, ciprofloxacino debe ser interrumpido y se debe instaurar tratamiento médico adecuado. Fotosensibilidad, motivo por el que se recomienda que los pacientes eviten una exposición prolongada a la luz solar o a radiaciones ultravioletas (solarium) durante el tratamiento con ciprofloxacino; el tratamiento se debe interrumpir en caso de que aparezcan reacciones de fotosensibilidad (por ejemplo, reacciones cutáneas similares a las producidas por las quemaduras solares).

Alteraciones del sistema cardiovascular

Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100): palpitaciones.

Raras (>1/10.000, <1/1.000): hipotensión.

Muy raras (<1/10.000): edema periférico, sofocos, migraña, síncope, taquicardia.

Alteraciones del aparato locomotor

Poco frecuentes (=1/1.000, <1/100): artralgia, y edema articular.

Muy raras (<1/10.000): dolores musculares, tenosinovitis, contracturas.

En casos aislados: pueden producirse, durante el tratamiento con fluoroquinolonas, tendinitis (por ejemplo, del tendón de Aquiles). Estos efectos se observan predominantemente en pacientes de edad avanzada que han sido tratados con corticosteroides por vía sistémica. Si se sospecha la aparición de tendinitis, ciprofloxacino debe ser interrumpido y se debe instaurar tratamiento médico adecuado.

Casos aislados: empeoramiento de los síntomas de miastenia gravis. Ruptura de tendones.

Alteraciones hematológicas

Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100): eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia, trombocitopenia.

Muy raras (<1/10.000): leucocitosis, trombocitosis, anemia hemolítica, pancitopenia, agranulocitosis, valores alterados de protrombina, depresión medular.

También se han observado aumentos transitorios en suero de urea, creatinina o bilirrubina. En casos aislados: hiperglucemia.

El uso prolongado y repetido de ciprofloxacino se ha asociado con el desarrollo de súper infecciones por bacterias u hongos resistentes.

4.9 Sobredosis

La experiencia sobre casos de sobredosificación es limitada pero se considera que ciprofloxacino posee una toxicidad baja. Se ha descrito un caso de sobredosis con 12g que produjo síntomas leves de toxicidad.

Los síntomas de sobredosificación consisten en: mareos, temblor, cefalea, cansancio, crisis, alucinaciones, confusión. También malestar gastrointestinal, anormalidades renales y hepáticas así como cristaluria y hematuria.

Tratamiento: En casos de sobredosis aguda se ha observado toxicidad renal reversible, observándose fallo renal en un caso de sobredosis con 16 g. Si está indicado el tratamiento se recomienda el vaciado gástrico mediante inducción del vómito o lavado gástrico, administración de carbón activado y antiácidos que contengan magnesio o calcio con el objeto de disminuir la absorción de ciprofloxacino. El paciente debe ser sometido a una estricta vigilancia recibiendo tanto tratamiento de soporte como tratamiento sintomático. Deberá monitorizarse la función renal.

Solo una pequeña cantidad de ciprofloxacino (<10%) se elimina con hemodiálisis o diálisis peritoneal. Con el fin de prevenir la cristaluria se debe mantener una adecuada hidratación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: J01MA02

Actividad: Ciprofloxacino es un agente antibacteriano, derivado sintético de la 4-quinolona, perteneciente al grupo de fluoroquinolonas.

Mecanismo de acción: Como agente antibacteriano perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, actúa inhibiendo la ADN-girasa y la topoisomerasa IV bacterianas.

Espectro de acción:

Los puntos de corte de sensibilidad que permiten distinguir entre gérmenes sensibles, intermedios y resistentes son los siguientes:

Criterios BSAC: $S \leq 1$ mg/L; $R \geq 2$ mg/L, excepto en el caso del género *Pseudomonas* y de los gérmenes causantes de infección del tracto urinario: $R \geq 8$ mg/L.

Criterios NCCLS: $S \leq 1$ mg/L; $I = 1-4$ mg/L; $R \geq 4$ mg/L.

Sensibilidad:

La prevalencia de las sensibilidades puede variar geográficamente y con el tiempo, por este motivo es importante tener información local de las resistencias sobre especies relacionadas sobre todo cuando se trata de infecciones graves.

Se ha objetivado mediante test in vitro que algunos gérmenes Gram positivos como el *Staphylococcus* y el *Streptococcus* tienen una sensibilidad intermedia a ciprofloxacino por lo que éste no se considera de elección en las infecciones causadas por estos gérmenes.

De la misma manera, algunos gérmenes anaerobios como el *Peptococcus* y el *Peptostreptococcus* que son sensibles a ciprofloxacino, éste no se considera el fármaco de elección y por tanto las infecciones producidas por estos gérmenes deberán ser tratadas con otros antibióticos alternativos.

La información que se aporta posteriormente constituye únicamente una orientación acerca de la probabilidad de que determinados microorganismos sean sensibles o no a ciprofloxacino:

Microorganismos	Prevalencia de la resistencia
Sensibles	
Gram-positivos	
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin sensitive)	0 – 14%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 – 17%
<i>Bacillus anthracis</i>	
Gram-negativos	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 – 93%
<i>Acinetobacter spp.</i>	14 – 70%
<i>Aeromonas hydrophila</i>	
<i>Brucella melitensis</i>	
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	0 – 82%
<i>Citrobacter freundii</i>	0 – 4%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 – 3%
<i>Enterobacter spp.</i>	3 – 13%
<i>Escherichia coli</i>	2 – 7%
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 – 1%
<i>Klebsiella spp.</i>	2 – 21%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Morganella morganii</i>	1 – 2%
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	5%
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	0 – 10%
<i>Proteus vulgaris</i>	4%
<i>Providencia spp.</i>	4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 – 28%
<i>Salmonella spp.</i>	
<i>Salmonella typhi</i>	0 – 2%
<i>Serratia liquefaciens</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	23%
<i>Shigella spp.</i>	
<i>Vibrio spp.</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
Anaerobios	
<i>Peptococcus spp.</i>	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
<i>Veillonella parvula</i>	

Otros patógenos <i>Legionella pneumophila</i>	
Intermedios	
<i>Viridans streptococci</i>	5 – 9%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,8%
Otros patógenos	
<i>Chlamydia spp.</i>	
Resistentes	
Aerobios Gram-positivos	
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilina resistente)	48 – 90%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (meticilina resistente)	
<i>Enterococcus spp</i>	
Aerobios Gram-negativos	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	
<i>Nocardia asteroides</i>	
Anaerobios	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
Otros patógenos	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	

Resistencias:

Investigaciones in vitro han demostrado que las resistencias a ciprofloxacino, en general son debidas a mutaciones a nivel de las topoisomerasas bacterianas y que la resistencia se va a desarrollar por lo general de forma lenta y por etapas (“tipo etapas múltiples”).

Pueden producirse resistencias cruzadas entre fluoroquinolonas, y éstas se producen cuando el mecanismo de resistencia es debido a mutaciones a nivel de las girasas bacterianas. Sin embargo hay que tener en cuenta que una única mutación puede no llegar a producir una resistencia clínica, pero múltiples mutaciones generalmente si dan lugar a resistencias clínicas de clase.

Ciertos mecanismos de resistencia como la permeabilidad de la membrana y/o la expulsión del antibiótico por un mecanismo activo de bombeo pueden tener un efecto variable en la sensibilidad a fluoroquinolonas, las cuales dependen de las propiedades físico-químicas de cada fluoroquinolona dentro de la clase y de la afinidad de los sistemas de transporte para cada fármaco.

Aunque no se dispone de estudios en humanos, los estudios en animales han demostrado que ciprofloxacino es eficaz en la profilaxis y el tratamiento del carbunco.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético del ciprofloxacino es lineal en el intervalo de dosis de hasta 400 mg, administrado por vía intravenosa.

La comparación de los parámetros farmacocinéticos a las dosis recomendadas no mostró evidencia de acumulación del ciprofloxacino ni de sus metabolitos.

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad oral es un 80% respecto a la endovenosa, como se describe a continuación: las áreas bajo la curva (AUC) tras la administración i.v. de 200 mg de ciprofloxacino durante 60 minutos y la administración oral de 250 mg, ambos administrados cada 12 horas, fueron equivalentes. Igualmente, la infusión i.v. de 400 mg y la administración de 500 mg por vía oral, ambos cada 12 horas, fueron equivalentes, y también, la infusión i.v. de 400 mg cada 8 horas y la administración oral de 750 mg cada 12 horas.

Los resultados de los estudios farmacocinéticos en pacientes pediátricos con fibrosis quística han demostrado que la dosificación de 10 mg/kg t.i.d. i.v. es la recomendada para obtener perfiles concentración/tiempo comparables a los de la población adulta con las pautas de dosificación actualmente recomendadas.

Distribución

La unión del ciprofloxacino a las proteínas es baja (20-30%). El gran volumen de distribución en estado estacionario, de 2-3 l/kg de peso corporal muestra que el ciprofloxacino penetra fácilmente en los tejidos, en los que alcanza concentraciones que superan claramente los niveles séricos correspondientes.

Metabolismo

Se han notificado pequeñas concentraciones de 4 metabolitos. Han sido identificados como desetilenciprofloxacino (M1), sulfociprofloxacino (M2), oxociprofloxacino (M3) y formilciprofloxacino (M4). M1, M2 y M3 poseen una actividad antibacteriana comparable o inferior al ácido nalidíxico. M4, en la menor cantidad, es ampliamente equivalente a norfloxacino en cuanto a su actividad antimicrobiana. Tras la administración i.v., estos metabolitos se eliminan en un 9,5% por orina y en un 2,6% por heces.

Eliminación

Ciprofloxacino se excreta ampliamente y sin modificar en la orina tanto por filtración glomerular como mediante secreción tubular y el 1% de la dosis se excreta vía biliar, por tanto, ciprofloxacino se encuentra en la bilis a elevadas concentraciones.

El aclaramiento renal se encuentra entre 3 - 5 ml/min/kg l/h/kg y el aclaramiento total corporal entre 8 - 10 ml/min/kg. El aclaramiento no renal de ciprofloxacino se debe principalmente al metabolismo hepático, a la secreción trasluminal a través de la mucosa intestinal y a la excreción biliar.

Excreción tras la administración intravenosa (% de la dosis de ciprofloxacino).

	ORINA	HECES
Ciprofloxacino	61,5	15,2
Metabolitos	9,5	2,6

La vida media de eliminación de ciprofloxacino es de 3-5 horas, tanto tras la administración oral como la intravenosa. En individuos con función renal alterada, la vida media de eliminación puede llegar hasta 12 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Como ocurre con otros inhibidores de la girasa, ciprofloxacino puede producir daño del cartílago articular durante la fase de crecimiento en animales inmaduros.

Estudios de carcinogenicidad en ratones (21 meses) y en ratas (24 meses) no relevaron efecto carcinogénico en ningún grupo de dosis.

Toxicidad: *toxicidad subaguda:* tras la administración oral en perros, se observaron reacciones pseudoalérgicas debido a liberación de histamina.

Administración parenteral: En el grupo de dosis más elevadas se observó cristaluria y cambios en túbulos renales aislados. Dichos cambios no deben ser interpretados (como p.ej. en el caso de aminoglucósidos) como un efecto tóxico primario sino como una reacción inflamatoria secundaria a un cuerpo extraño (cristales). *Toxicidad subcrónica*: tras la administración oral en monos se observó cristaluria y lesión tubular renal en el grupo dosis más elevada. *Toxicidad crónica*: tras administración oral en monos, en el grupo de dosis más elevada, se observaron, en algunos de ellos, cambios en los túbulos renales distales.

Administración parenteral: Los cambios observados en los túbulos renales fueron leves en ratas. En monos sólo se observaron a las dosis más altas acompañados de una ligera disminución del recuento de eritrocitos y de las cifras de hemoglobina.

Carcinogénesis: Se han descartado posibles efectos carcinogénicos. **Mutagénesis:** Ciprofloxacino no presenta riesgo mutagénico. **Fertilidad, embriotoxicidad y desarrollo peri y postnatal:** los estudios realizados, permiten descartar cualquier efecto negativo sobre dichos parámetros. **Estudios especiales de tolerancia:** *Tolerancia renal:* La cristalización observada en los estudios en animales se produce preferentemente en condiciones de pH que no se dan en el hombre. *Estudios de tolerabilidad articular:* Ciprofloxacino produce lesión en las grandes articulaciones que soportan peso en animales inmaduros. Los estudios con animales maduros (rata, perro) no mostraron lesiones del cartílago. *Estudios para excluir efectos cataractogénicos:* En base a las investigaciones, el tratamiento con ciprofloxacino no representa riesgo de inducción de cataratas. *Estudios de tolerancia retiniana:* El tratamiento con ciprofloxacino no tuvo efecto sobre las estructuras morfológicas de la retina y en hallazgos electroretinográficos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acido láctico, ácido clorhídrico, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No se mezclará, en principio, con otras soluciones o medicamentos. Ver también “**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**”.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar ni refrigerar. Conservar en el embalaje original para conservar protegido de la luz.

Ver también “**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**”

6.5 Naturaleza y contenido del envase

CIPROFLOXACINO ANARTIS 400mg/200ml solución para perfusión, se presenta en viales de vidrio transparente incoloro de 100 ml, conteniendo 200 mg de ciprofloxacino.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debido a que ciprofloxacino es sensible a la luz, el vial sólo se extraerá del envase inmediatamente antes de su administración.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, es responsabilidad del usuario las condiciones y tiempos de almacenamiento previos a su utilización y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2-8°C, salvo que la dilución se haya preparado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ANARTIS S.L.
C/Manuel Tovar, Núm 42 2º
28034 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58.526

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2007