FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ciprofloxacino Tevagen 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Ciprofloxacino Tevagen 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Ciprofloxacino Tevagen 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ciprofloxacino Tevagen 250 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de ciprofloxacino (como hidrocloruro).
Ciprofloxacino Tevagen 500 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de ciprofloxacino (como hidrocloruro).
Ciprofloxacino Tevagen 750 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 750 mg de ciprofloxacino (como hidrocloruro).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Ciprofloxacino Tevagen 250 mg: Comprimidos recubiertos circulares, de color blanco, ranurados.
La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Ciprofloxacino Tevagen 500 mg: Comprimidos recubiertos ovalados, de color blanco, ranurados.
La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Ciprofloxacino Tevagen 750 mg: Comprimido recubiertos oblongos, de color blanco, ranurados.
La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ciprofloxacino Tevagen comprimidos recubiertos con película está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1). 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.

Adultos

- Infecciones de las vías respiratorias bajas causadas por bacterias gramnegativas:
  - Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ciprofloxacino solo se debe utlizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones.
  - 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

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Infecciones del tracto urinario:
  - Cistitis aguda no complicada. En la cistitis aguda no complicada, ciprofloxacino solo 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 gonocócicas causadas por *Neisseria gonorrhoeae* sensible
  - Oriquiepididimitis 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 intrabdominales

- Infecciones de piel y tejidos blandos causadas por bacterias gramnegativas

- Otitis maligna externa

- Infecciones osteoarticulares

- 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 causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística

- Infecciones del tracto urinario complicadas y pielonefritis aguda

- Carbunco (ántrax) por inhalación (profilaxis post- exposición y tratamiento curativo).

Ciprofloxacino también puede utilizarse para el tratamiento de infecciones graves en niños y en 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 posología se determina según la indicación, la gravedad y localización de la infección, la sensibilidad a ciprofloxacino del microorganismo(s) causante(s), a la función renal del paciente y el peso en los niños y adolescentes.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (p.ej. enfermedad inflamatoria pélvica, infecciones intrabdominales, infecciones en pacientes con neutropenia e infecciones de la piel y tejidos blandos) puede requerir la administración concomitante de otros agentes antibacterianos adecuados, dependiendo de los patógenos involucrados.

Adultos

Indicaciones		**Dosis diaria en mg**	**Duración total del tratamiento (incluyendo potencialmente un tratamiento inicial parenteral con ciprofloxacino)**
Infecciones de las vías respiratorias bajas		500 mg a 750 mg, dos veces al día	7 a 14 días
Infecciones de las vías respiratorias altas	Exacerbación aguda de una sinusitis crónica	500 mg a 750 mg, dos veces al día	7 a 14 días
	Otitis media supurativa crónica	500 mg a 750 mg, dos veces al día	7 a 14 días
	Otitis maligna externa	750 mg dos veces al día	28 días, hasta 3 meses
Infecciones del tracto urinario (ver sección 4.4)	Cistitis aguda no complicada	250 mg a 500 mg, dos veces al día	3 días
		En mujeres pre-menopáusicas, se puede utilizar una dosis única de 500 mg	
	Cistitis complicada, pielonefritis aguda	500 mg, dos veces al día	7 días
	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 bacteriana	500 mg a 750 mg, dos veces al día	2 a 4 semanas (aguda), a 4 a 6 semanas (crónica)
Infecciones del tracto genital	Uretritis y cervicitis gonocócicas causadas por *Neisseria gonorrhoeae* sensible	500 mg, como dosis única	1 día (dosis única)
	Epididimorquitis y enfermedades inflamatorias pélvicas incluyendo casos causados por *Neisseria gonorrhoeae* sensible	500 mg a 750 mg, dos veces al día	Al menos 14 días

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Indicaciones		Dosis diaria en mg	Duración total del tratamiento (incluyendo potencialmente un tratamiento inicial parenteral con ciprofloxacino)
Infecciones del tracto gastrointestinal e infecciones intrabdominales	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	500 mg, dos veces al día	5 días
	Diarrea causada por *Vibrio cholerae*	500 mg, dos veces al día	3 días
	Fiebre tifoidea	500 mg, dos veces al día	7 días
	Infecciones intrabdominales causadas por bacterias gramnegativas	500 mg a 750 mg, dos veces al día	5 a 14 días
Infecciones de la piel y de los tejidos blandos causadas por bacterias gramnegativas		500 mg a 750 mg, dos veces al día	7 a 14 días
Infecciones de los huesos y de las articulaciones		500 mg a 750 mg, dos veces al día	máx. de 3 meses
Pacientes con neutropenia con fiebre que es sospecha de una infección bacteriana Ciprofloxacino debe coadministrarse con un agente antibacteriano adecuado según las recomendaciones oficiales		500 mg a 750 mg, dos veces al día	El tratamiento debe continuarse durante toda la duración de la neutropenia
Profilaxis de infecciones invasivas por *Neisseria meningitidis*		500 mg, una vez al día	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 *Bacillus anthracis*

Población pediátrica

Indicaciones	Dosis diaria en mg	Duración total del tratamiento (incluyendo potencialmente un tratamiento inicial parenteral con ciprofloxacino)
Fibrosis quística	20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, con un máximo de 750 mg por dosis.	10 a 14 días

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis aguda	10 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, con un máximo de 750 mg por dosis	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 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 *Bacillus anthracis*
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 infección.

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.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

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

Aclaramiento de creatinina [(mL/min) / 1,73 m²]	**Creatinina sérica [µmol/L]**	**Dosis oral [mg]**
> 60	< 124	Ver la posología habitual.
30–60	124 a 168	250 – 500 mg cada12 h
< 30	> 169	250 – 500 mg cada 24 h
Paciente en hemodiálisis	> 169	250 – 500 mg cada 24 h (después de la diálisis)
Paciente en diálisis peritoneal	> 169	250 – 500 mg cada 24 h

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

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

Forma de administración

Los comprimidos deben ingerirse enteros 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. Los comprimidos 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 comprimidos (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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o a otras quinolonas o a alguno de los excipientes incluidos 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 grampositivos y anaerobios
La monoterapia con ciprofloxacino no es idónea para el tratamiento de infecciones graves o infecciones que puedan estar causadas por patógenos grampositivos 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 uretritis gonocócicas, cervicitis, epididimoorquitis y las enfermedades inflamatorias pélvicas pueden ser causadas por cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas.
Por consiguiente, ciprofloxacino debe administrarse para el tratamiento de uretritirs gonocócias o cervicitis sólo si puede excluirse *Neisseria gonorrhoeae* resiste a ciprofloxacino.
Para epididimoorquitis y enfermedades inflamatorias pélvicas, ciprofloxacino empírico sólo debe considerarse en combinación con otros agentes antibacterianos apropiados (por ejemplo una cefalosporina) a menos que pueda excluirse *Neisseria gonorrhoeae* resistente al ciprofloxacino. Si tras 3 días de tratamiento no se obtiene una mejoría clínica, debe replantearse el tratamiento.

Infecciones del tracto urinario
La resistencia de *Escherichia coli* a las fluoroquinolonas – el patógeno más común involucrado en las infecciones de las vías urinarias – varía dentro de la Unión Europea. Se recomienda a los médicos prescriptores que consideren la prevalencia local de la resistencia de *Escherichia coli* a las fluoroquinolonas.
Se espera que la dosis única de ciprofloxacino, que puede utilizarse en cistitis no complicada en mujeres pre-menopaúsicas, esté asociada con una menor eficacia que la de los tratamientos de una duración mayor. Esto es todo lo que se debe tener en cuenta en relación a los niveles elevados de resistencia de *Escherichia coli* a las quinolonas.

Infecciones intrabdominales
Los datos sobre la eficacia de ciprofloxacino en el tratamiento de las infecciones intraabdominales 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.

Infecciones osteoarticulares

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ciprofloxacino debe utilizarse concomitantemente con otros agentes antibacterianos, dependiendo de los resultados de la comprobación microbiológica.

Carbunco (ántrax) 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.

Población pediátrica
El empleo de ciprofloxacino en niños y adolescentes debe seguir las recomendaciones oficiales disponibles. El tratamiento con ciprofloxacino deben iniciarlo únicamente los médicos que tengan experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística / infecciones graves en los niños y adolescentes.

Se ha demostrado que ciprofloxacino causa artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. Los datos de seguridad obtenidos en un ensayo aleatorizado y doble ciego sobre el uso de ciprofloxacino en los niños (ciprofloxacino: n = 335, media de edad = 6,3 años; comparadores: n = 349, media de edad = 6,2 años; intervalo de edad = 1 a 17 años) reveló una incidencia de sospecha de artropatía relacionada con el fármaco (discernida a partir de los signos y síntomas relacionados con las articulaciones) en el día +42, del 7,2% y del 4,6%. Después de un año de seguimiento, la incidencia de artropatía relacionada con el fármaco fue del 9,0% y del 5,7%, respectivamente. El aumento en el tiempo de los casos de artropatía que se sospecha que están relacionados con el fármaco no fue estadísticamente significativo entre los grupos. El tratamiento sólo debe iniciarse después de una evaluación minuciosa de la relación beneficio/riesgo, a causa de los posibles efectos adversos relacionados con las articulaciones y/o los tejidos circundantes.

Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística
En los ensayos clínicos se ha incluido a niños y adolescentes de 5 a 17 años. La experiencia en el tratamiento de los niños de 1 a 5 años es más limitada.

Infecciones complicadas del tracto urinario 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.
En los ensayos clínicos se ha incluido a niños y adolescentes de 1 a 17 años.

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.

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

interrumpir de manera inmediata el tratamiento con ciprofloxacino y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

Tendinitis y rotura de tendones
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.

Durante el tratamiento con 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 (p. ej., 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 utilizarse con precaución en los pacientes con miastenia gravis ya que los síntomas pueden agravarse (ver sección 4.8).

Alteraciones visuales
Si se produjeran trastornos en la visión o se experimenta cualquier efecto en los ojos debe consultarse a un oftalmólogo inmediatamente.

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).

Convulsiones
Se sabe que ciprofloxacino como otras quinolonas desencadenan convulsiones o disminuyen el umbral convulsivo. Se han reportado casos de estado epiléptico. 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).

Neuropatía periférica
En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesia, hipoestesia, 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, tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad, para prevenir el desarrollo de una afección potencialmente irreversible (ver sección 4.8).

Reacciones psiquiátricas
Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de ciprofloxacino. En casos raros, la psicosis y la depresión puede progresar a pensamientos/ideas suicidas, culminando en intento de suicidio o suicidio consumado. En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con ciprofloxacino.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos cardiacos
Debe tenerse precaución cuando se emplean fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, en pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, como por ejemplo:
- síndrome congénito de la prolongación del intervalo QT
- uso concomitante de medicamentos de los que se conoce que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos Clase IA y Clase III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos y antipsicóticos
- desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo, hipocalemia, hipomagnesemia)
- enfermedades cardíacas (por ejemplo, parada cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia)

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QT. Por consiguiente debe tenerse precaución cuando se emplean fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, en este tipo de poblaciones (ver secciones 4.2, 4.5, 4.8 y 4.9)

Disglucemia
Al igual que con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones en la glucosa en sangre,incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia (ver sección 4.8), generalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con un fármaco hipoglucemiante oral (p. ej., glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. Se recomienda la monitorización cuidadosa de la glucosa en sangre en los pacientes diabéticos..
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 que reciben ciprofloxacino deben estar bien hidratados y debe evitarse el exceso de alcalinidad de la orina.

Trastornos de la función renal
Como ciprofloxacino se excreta principalmente inalterado por vía renal, se requiere un ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada tal y como se describe en la sección 4.2., con el fin de evitar un aumento de reacciones adversas debido a una acumulación de ciprofloxacino.

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.

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,

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

teofilina, clozapina, olanzapina, ropirinol, tizanidina, duloxetina, agomelatina). 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.

Alteraciones visuales
Si se produjeran trastornos en la visión o se experimenta cualquier efecto en los ojos debe consultarse a un oftalmólogo inmediatamente.

Disección y aneurisma aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de disección y aneurisma aórticos, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la ingestión de fluoroquinolonas. Se han notificado casos de disección o aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.8).

Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes con un diagnóstico de disección o aneurisma aórticos previos o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- Tanto para la disección y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan, o de Ehlers-Danlos el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide); o
- disección y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren); o
- regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de disección y aneurisma aórticos y su rotura también puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con corticoesteroides sistémicos.

En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se indicará a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias.

Se debe recomendar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en caso de disnea aguda, aparición reciente de palpitaciones cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Excipientes
Sodio

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros productos sobre ciprofloxacino:

Medicamentos que prolongan el intervalo QT
Ciprofloxacino, como otras fluoroquinolonas, debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT (p.ej., anti- arrítmicos Clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver sección 4.4).

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, sevelamero o carbonato de lantano), 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.

Metoclopramida

Metoclopramida acelera la absorción de ciprofloxacino (oral), resultando en un tiempo más corto para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se observó ningún efecto en la biodisponibilidad de ciprofloxacino.

Omeprazol

La administración concomitante de medicamentos conteniendo ciprofloxacino y omeprazol resulta en una ligera reducción de la C_{max} y la AUC de ciprofloxacino.

Efectos de ciprofloxacino sobre otros medicamentos:

Tizanidina

Tizanidina no debe administrarse en combinación con ciprofloxacino (ver sección 4.3).
En un ensayo clínico con voluntarios sanos, se observó 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Ciclosporina

Se observó un aumento transitorio en la concentración de la creatinina sérica cuando se administraron simultáneamente medicamentos conteniendo ciprofloxacino y ciclosporina. Por consiguientes, es necesario controlar frecuentemente (dos veces por semana) las concentraciones de creatinina sérica en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de ciprofloxacino con un antagonista de la vitamina K puede aumentar sus efectos anticoagulantes. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por consiguiente es difícil evaluar la contribución de ciprofloxacino 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 antagonista de la vitamina K (p.ej., warfarina, acenocumarol, fenprocumon o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos, se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima CYP450 tales como la fluvoxamina, pueden resultar en un aumento de la AUC y la Cmax de duloxetina. Aunque se dispone de datos no clínicos sobre la posible interacción con ciprofloxacino, se pueden esperar efectos similares con la administración concomitante (ver sección 4.4).

Ropinirol

En un ensayo 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 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 (ver sección 4.4).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lidocaína

En voluntarios sanos se demostró que el uso concomitante de medicamentos conteniendo lidocaína con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima CYP450 1A2, reduce el aclaramiento de la lidocaína intravenosa en un 22%. Aunque el tratamiento con la lidocaína fue bien tolerado, con administración concomitante puede producirse una posible interacción con ciprofloxacino asociado con efectos adversos.

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).

Sildenafilo

Se incrementó aproximadamente dos veces la Cmax y la AUC de sildenafilo en voluntarios sanos tras la administración de una dosis oral de 50 mg administrada concomitantemente con 500 mg de ciprofloxacino. Por consiguiente, debe tenerse precaución al prescribir ciprofloxacino concomitantemente con sildenafilo, teniendo en consideración los riesgos y los beneficios.

Agomelatina

En estudios clínicos, se ha demostrado que fluvoxamina, un inhibidor potente de la isoenzima CYP450 1A2, inhibe considerablemente el metabolismo de agomelatina lo que supone un aumento de 60 veces de la exposición a agomelatina. Aunque no se disponen de datos clínicos para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado del CYP450 1A2, se pueden esperar efectos similares después de la administración concomitante ("Citocromo P450" en sección 4.4).

Zolpidem

La administración conjunta con ciprofloxacino puede incrementar los niveles sanguíneos de zolpidem, la administración concomitante no está recomendada.

4.6. Fertilidad, 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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 derivadas de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización con Ciprofloxacino (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.

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuentes** ≥ 1/100 a < 1/10	**Poco frecuentes** ≥ 1/1.000 a < 1/100	**Raras** ≥ 1/10.000 a < 1/ 1.000	**Muy raras** < 1 / 10.000	**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Sobreinfecciones micóticas			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Pancitopenia (con riesgo de muerte) Depresión medular (con riesgo de muerte)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica Edema / angioedema alérgico	Reacción anafiláctica Shock anafiláctico (con riesgo de muerte) (ver sección 4.4) Reacción del tipo enfermedad del suero	
Trastornos endocrinos					Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuentes** ≥ 1/100 a < 1/10	**Poco frecuentes** ≥ 1/1.000 a < 1/100	**Raras** ≥ 1/10.000 a < 1/ 1.000	**Muy raras** < 1 / 10.000	**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	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 (potencialmente culminando en ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio consumados)(ver sección 4.4) Alucinaciones	Reacciones psicóticas (potencialmente culminando en ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio consumados) (ver sección 4.4)	Manía, hipomanía
Trastornos del sistema nervioso*		Cefalea Mareos Trastorno del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipoestesia Temblores Convulsiones (incluyendo estado epiléptico) (ver sección 4.4) Vértigo	Migraña Trastorno de la coordinación Trastorno de la marcha Trastornos del nervio olfativo Hipertensión intracraneal y pseudotumor cerebral	Neuropatía periférica (ver sección 4.4)
Trastornos oculares*			Trastornos visuales (p.ej., diplopía)	Distorsiones visuales de colores	
Trastornos del oído y del laberinto*			Acúfenos Pérdida / alteración de la audición		

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuentes** ≥ 1/100 a < 1/10	**Poco frecuentes** ≥ 1/1.000 a < 1/100	**Raras** ≥ 1/10.000 a < 1/ 1.000	**Muy raras** < 1 / 10.000	**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos cardiacos**			Taquicardia		Arritmia ventricular y torsades de pointes[a] (reportada predominantemente en pacientes con factores de riesgo para la prolongación QT) ECG, QT prolongado (ver secciones 4.4 y 4.9)
Trastornos vasculares**			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea (incluidas afecciones asmáticas)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Flatulencia	Colitis asociada a antibióticos (muy rara vez, con posible resultado de muerte) (ver sección 4.4)	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de transaminasas Aumento de bilirrubina	Trastorno hepático Icterus colestático Hepatitis	Necrosis hepática (muy rara vez progresa a insuficiencia hepática con riesgo de muerte) (ver sección 4.4)	

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuentes** ≥ 1/100 a < 1/10	**Poco frecuentes** ≥ 1/1.000 a < 1/100	**Raras** ≥ 1/10.000 a < 1/ 1.000	**Muy raras** < 1 / 10.000	**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4)	Petequias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de Stevens-Johnson (con riesgo de muerte) Necrólisis epidérmica tóxica (con riesgo de muerte)	DRESS (reacción farmacológica con eosinofília y síntomas sistémicos) Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*		Dolor musculoesquelético (por ej. Dolor de las extremidades, dolor de espalda, dolor de pecho) Artralgia	Mialgia Artritis Aumento del tono muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Rotura 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		Trastorno renal	Insuficiencia renal Hematuria Cristaluria (ver sección 4.4) Nefritis tubulointersticial		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*		Astenia Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)		

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/ 1.000	Muy raras < 1 / 10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Exploraciones complementarias		Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la amilasa		Aumento del Indice Internacio-nal Normaliza-do (en pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K)

* 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, en ocasiones múltiples, sistemas orgánicos y sentidos (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).

** Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.4).

Población pediátrica
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 (ver sección 4.4)

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Aparte de las medidas de urgencia habituales, p.ej., vaciado ventricular seguido de carbón activo, 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. Antiácidos conteniendo calcio o magnesio pueden reducir teóricamente la absorción de ciprofloxacino en sobredosis
Sólo se elimina una pequeña cantidad de ciprofloxacino con hemodiálisis o por diálisis peritoneal (< 10%).

En caso de sobredosis, se debe implementar tratamiento sintomático. Se debe iniciar una monitorización del ECG, debido a la posibilidad de la 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, 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 entre ciprofloxacino 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 muchos o todos los principios activos de la clase.

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, las cuales dependen de las propiedades fisicoquímicas de cada principio activo 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 eflujo 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 ≤ 0,25 mg/L	R > 0,5 mg/L
Salmonella spp.	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 mg/L
Pseudomonas spp.	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Acinetobacter spp.	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
Staphylococcus spp.[1]	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
Haemophilus influenzae	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 mg/L
Moraxella catarrhalis	S ≤ 0,125 mg/L	R>0,125mg/L
Neisseria gonorrhoeae	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
Neisseria meningitidis	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,03 mg/L
Puntos de corte no relacionados con la especie*	S ≤ 0,25 mg/L	R > 0,5 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.

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

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 grampositivos *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 grampositivos *Enterococcus faecalis* ($) *Staphylococcus* spp. *(2)
Microorganismos aerobios gramnegativos

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 grampositivos *Actinomyces* *Enteroccus faecium* *Listeria monocytogenes*
Microorganismos aerobios gramnegativos *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 efectivo para prevenir la infección por carbunco. En lo que respecta al tratamiento del carbunco, el médico debería establecer un tratamiento de acuerdo con los documentos de consenso nacionales o internacionales. (2): *S. aureus* resistentes 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.

MEDICAMENTO ANULADO

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tras la administración oral de dosis únicas de 250 mg, 500 mg y 750 mg de ciprofloxacino comprimidos, 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.

Biotransformación

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 (M_1 - M_4)	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.

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 perfusión intravenosa durante una hora de 10 mg/kg en niños menores de un año de edad en comparación con 7,2 mg/L (intervalo 4,7 - 11,8 mg/L) en los niños de uno a cinco años de edad. Los valores del AUC fueron 17,4 mg*h/L (intervalo 11,8 - 32,0 mg*h/L) y de 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, a dosis terapéuticas. A partir de un análisis farmacocinético en la población, en pacientes pediátricos con diversas infecciones, la semivida media prevista en los niños es aproximadamente de 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 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

- Celulosa microcristalina
- Almidón pregelatinizado
- Carboximetilalmidón sódico (tipo A)
- Talco
- Estearato de Magnesio
- Sílice coloidal anhidra
- Edetato disódico
- Hipromelosa
- Dióxido de titanio (E171)
- Polietilenglicol 400

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister PVC-PVDC/Aluminio.
Ciprofloxacino Tevagen 250 mg: Envases con 14 y 500 (envase clínico) comprimidos.
Ciprofloxacino Tevagen 500 mg: Envases con 14 y 500 (envase clínico) comprimidos.
Ciprofloxacino Tevagen 750 mg: Envases con 14 y 500 (envase clínico) comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma S.L.U.
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, Planta 1º
Alcobendas, 28108 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ciprofloxacino Tevagen 250 mg comprimidos recubiertos con película: Nº de Registro AEMPS: 67.089
Ciprofloxacino Tevagen 500 mg comprimidos recubiertos con película: Nº de Registro AEMPS: 67.088
Ciprofloxacino Tevagen 750 mg comprimidos recubiertos con película: Nº de Registro AEMPS: 67.090

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

Octubre 2005.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021
La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http: //www.aemps.gob.es/

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios