FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ciprofloxacino Kern Pharma 2 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución para perfusión contiene 2 mg de ciprofloxacino.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Contiene 15,4 mmol (353,9 mg) de sodio por 100 ml de solución para perfusión, equivalente al 35,39 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.
Solución acuosa transparente, amarillenta, estéril y apirógena.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ciprofloxacino Kern Pharma 2 mg/ml solución para perfusión 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 sólo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones.
  - infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística o en la bronquiectasia,
  - neumonía.
- Otitis media supurativa, crónica.
- Exacerbación aguda de sinusitis crónica, especialmente si estas son causadas por bacterias gramnegativas.
- Infecciones del tracto urinario
  - Pielonefritis aguda
  - Infecciones del tracto urinario complicadas
  - Prostatitis bacteriana
- Infecciones del tracto genital
  - Epididimorquitis incluyendo casos causados por *Neisseria gonorrhoeae*.
  - Enfermedad inflamatoria pélvica incluyendo casos causados por *Neisseria gonorrhoeae*.
- Infecciones del tracto gastrointestinal (p. ej. diarrea del viajero).

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

- Infecciones intrabdominales.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por bacterias gramnegativas.
- Otitis maligna externa.
- Infecciones osteoarticulares
- Antrax por inhalación (profilaxis post-exposición y tratamiento curativo).

Ciprofloxacino puede ser utilizado en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha está causada por una infección bacteriana.

Población pediátrica

- Infecciones broncopulmonares por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.
- Infecciones del tracto urinacio complicadas y pielonefritis aguda.
- Antrax por inhalación (profilaxis después de la 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 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 la 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.

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

Después del inicio del tratamiento por vía intravenosa, puede cambiarse al tratamiento oral con comprimidos o suspensión, si está clínicamente indicado, a criterio del médico. El tratamiento por vía intravenosa debe continuarse por vía oral tan pronto como sea posible.

En casos graves o cuando el paciente no puede tomar comprimidos (p. ej. pacientes con nutrición entérica), se recomienda iniciar un tratamiento con ciprofloxacino intravenoso hasta que el cambio a la administración por vía oral sea posible.

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 infección osteoarticular) puede requerir la administración concomitante de otros agentes antibacterianos adecuados, dependiendo de los patógenos involucrados.

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

Adultos

Indicaciones terapéuticas		**Dosis diaria en mg**	**Duración total del tratamiento (incluyendo el cambio a tratamiento oral tan pronto como sea posible)**
Infecciones de las vías respiratorias bajas		400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día	7 a 14 días
Infecciones de las vías respiratorias altas	Exacerbación aguda de una sinusitis crónica	400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día	7 a 14 días
	Otitis media supurativa, crónica	400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día	7 a 14 días
	Otitis maligna externa	400 mg tres veces al día	28 días, hasta 3 meses
Infecciones de las vías urinarias (ver sección 4.4)	Infecciones del tracto urinario complicadas y Pielonefritis aguda	400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día	7 a 21 días; puede continuarse más de 21 días en algunos casos específicos (por ejemplo, abscesos)
	Prostatitis bacteriana	400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día	2 a 4 semanas (aguda)
Infecciones del tracto genital	Epididimorquitis y enfermedades inflamatorias pélvicas incluyendo casos causados por *Neisseria gonorrhoeae* sensible	400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día	Al menos 14 días
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	400 mg dos veces al día	1 día
	Diarrea causada por *Shigella dysenteriae* de tipo 1	400 mg dos veces al día	5 días
	Diarrea causada por *Vibrio cholerae*	400 mg dos veces al día	3 días
	Fiebre tifoidea	400 mg dos veces al día	7 días
	Infecciones intrabdominales causadas por bacterias gramnegativas	400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día	5 a 14 días
Infecciones de la piel y de los tejidos blandos, causadas por bacterias Gram-negativa		400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día	7 a 14 días

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

Infecciones de los huesos y de las articulaciones	400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día	máx. de 3 meses
Pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha es debida a infecciones bacterianas, Ciprofloxacino debe coadministrarse con un agente antibacteriano adecuado según las recomendaciones oficiales	400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día	El tratamiento debe continuarse durante toda la duración de la neutropenia
Carbunco por inhalación, profilaxis después de la exposición y tratamiento curativo de las personas que precisan tratamiento por vía parenteral. La administración del fármaco debe empezar tan pronto se sospeche o confirme la exposición.	400 mg dos veces al día	60 días desde la confirmación de la exposición a *Bacillus anthracis*

Población pediátrica

Indicaciones terapéuticas	**Dosis diaria**	**Duración total del tratamiento (incluyendo el cambio a tratamiento oral tan pronto como sea posible)**
Fibrosis quística	10 mg/kg de peso corporal, tres veces al día, con un máximo de 400 mg por dosis.	10 a 14 días
Infecciones del tracto urinario complicadas y pielonefritis aguda	6 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal, tres veces al día, con un máximo de 400 mg por dosis	10 a 21 días
Antrax por inhalación, profilaxis post-después de la exposición y tratamiento curativo de las personas que precisan tratamiento por vía parenteral. 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 400 mg por dosis.	60 días desde la confirmación de la exposición a *Bacillus anthracis*
Otras infecciones graves	10 mg/kg de peso corporal tres veces al día, con un máximo de 400 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/o hepática

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

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

Aclaramiento de creatinina [(mL/min) / 1,73 m^2]	**Creatinina sérica [μmol/L]**	**Dosis intravenosa [mg]**
> 60	< 124	Ver la posología habitual
30-60	124 a 168	200-400 mg cada 12 h
< 30	> 169	200-400 mg cada 24 h
Paciente en hemodiálisis	> 169	200-400 mg cada 24 h (después de la diálisis)
Paciente en diálisis peritoneal	> 169	200-400 mg cada 24 h

En los pacientes con insuficiencia de la función 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

Ciprofloxacino Kern Pharma 2 mg/ml solución para perfusión debe examinarse visualmente antes de su uso. Si está turbia no debe utilizarse.

Ciprofloxacino debe administrarse por perfusión intravenosa. En niños, la duración de la perfusión es de 60 minutos.

En pacientes adultos, el tiempo de perfusión es de 60 minutos para 400 mg de Ciprofloxacino Kern Pharma 2 mg/ml solución para perfusión, y de 30 minutos, para 200 mg de Ciprofloxacino Kern Pharma 2 mg/ml solución para perfusión. Una perfusión lenta en una vena de gran tamaño reducirá al mínimo las molestias del paciente y disminuirá el riesgo de irritación venosa.

La solución para perfusión puede prefundirse directamente o después de mezclarla con otras soluciones para perfusión compatibles (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes listados 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

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

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 epididimoorquitis y las enfermedades inflamatorias pélvicas pueden ser causadas por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas.

Para epidimoorquitis 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 no se obtiene una mejoría clínica después de tres días de tratamiento, debe replantearse el tratamiento.

Infecciones de las vías urinarias
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.

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

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

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 de los animales inmaduros. Los datos de seguridad reobtenidos en un estudio 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

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

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 solo 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; por consiguiente se aconseja precaución cuando se trate a este tipo de pacientes.

Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis aguda
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, o tras una evaluación minuciosa de la relación beneficio-riesgo, o 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 (tratamiento para el shock).

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

Sistema musculoesquelético
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

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

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.

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

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.

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) en pacientes que reciben dosis diarias de 1000 mg de levofloxacino, se debe interrumpir el tratamiento 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 pacientes con miastenia gravis, ya que los síntomas pueden exacerbarse (ver sección 4.8).

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

En estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de disección y aneurisma aórticos, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica tras la administración 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 enfermedad por aneurisma, o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas en pacientes con un diagnóstico de disección o aneurisma aórtico previos o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- Tanto para 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).

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

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

Trastornos oculares
Se debe consultar inmediatamente a un oftalmólogo si se presenta alguna alteración en la visión o se experimenta cualquier síntoma ocular.

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, al igual que otras quinolonas desencadenan convulsiones o disminuyen el umbral convulsivo. Han sido notificado casos de estados epilépticos 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 de 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 depresión o la psicosis puede progresar a ideas/pensamientos suicidas que culminen en intentos de suicidio o suicido consumado. En estos casos, debe suspenderse el tratamiento con ciprofloxacino.

Trastornos cardiacos
Las fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, se deben usar con precaución en pacientes con factores de riesgo comprobados de prolongación del intervalo QT como por ejemplo:

- Síndrome congénito de QT largo.
- Uso concomitante de fármacos de los que se conoce su capacidad de prolongar el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de la clase IA y clase III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)
- Desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia)
- Cardiopatía (por ejemplo, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, bradicardia)

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

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QT. Por lo tanto, las fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, se deben utilizar con precaución en estas poblaciones (ver secciones 4.2. Pacientes de edad avanzada, 4.5., 4.8. y 4.9.).

Disglicemia
Al igual que con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones de 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 una 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.

Insuficiencia de la función renal

Puesto que ciprofloxacino se excreta inalterado por vía renal, es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal tal y como se describe en la sección 4.2, para evitar el aumento de las reacciones adversas debido a la acumulación de ciprofloxacino.

Sistema hepatobiliar

Se han notificado 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

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

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

Citocromo P450

Ciprofloxacino inhibe el CYP1A2 y, por lo tanto, puede causar un aumento de la concentración sérica de fármacos que se metabolizan por esta vía, cuando se administran concomitantemente (por ejemplo, teofilina, clozapina, olanzapina, ropirinol, tizanidina, duloxetina, agomelatina). 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). La administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina está contraindicada.

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.

Reacción en el lugar de inyección

Se han descrito reacciones en el lugar de inyección después de la administración de ciprofloxacino por vía intravenosa. Estas reacciones son más frecuentes si el tiempo de perfusión es de 30 minutos o menos. Pueden aparecer como reacciones cutáneas locales, que se resuelven rápidamente al finalizar la perfusión. La administración posterior por vía intravenosa no está contraindicada, a menos que las reacciones vuelvan a producirse o empeoren.

Información sobre excipientes

Sodio

Este medicamento contiene 353,9 mg (15,4 mmol) de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en 100 mL de solución para perfusión. Esto equivale al 35,39 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

La dosis máxima diaria de este medicamento es equivalente al 106,16% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS para el sodio.

Ciprofloxacino Kern Pharma tiene un elevado contenido en sodio, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio, por ejemplo, pacientes para los que la absorción de sodio representa un problema médico (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, etcétera).

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros productos sobre ciprofloxacino:

Medicamentos que prolongan el intervalo QT.
Ciprofloxacino, al igual que otras fluoroquinolonas, debe ser utilizado con precaución en pacientes que reciban medicamentos que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver sección 4.4).

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

Efectos de ciprofloxacino sobre otros medicamentos:

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

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.

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 consiguiente, es necesario controlar frecuentemente (dos veces por semana) las concentraciones de creatinina sérica en estos pacientes.

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

Antagonistas de la vitamina K
La administración simultánea de ciprofloxacino con antagonistas de la vitamina K puede aumentar sus efectos anticoagulantes.

El riesgo puede variar con las 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).

El IIN debe ser monitorizado frecuentemente durante y justo después de la administración concomitante con ciprofloxacino con un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fremprocumon 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 fluoxetina, 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 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.

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 demostró que la fluvoxamina, un inhibidor potente del isoenzima CYP450 1A2, inhibía marcadamente el metabolismo de la agomelatina, resultando en un incremento de 60 veces de la exposición a agomelatina. Aunque no existen datos clínicos disponibles para una interacción con

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

ciprofloxacino, un inhibidor moderado del CYP450 1A2, se pueden esperar efectos similares tras la administración concomitante (ver Citocromo P450" en la sección "4.4").

Zolpidem
La coadministración de ciprofloxacino puede incrementar los niveles sanguíneos de Zolpidem. No se recomienda el uso concomitante.

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 de 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 lo tanto, 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 de ciprofloxacino durante el embarazo.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia son náuseas, diarrea, vómitos, aumento transitorio de las transaminasas, erupción cutánea, y reacciones en el lugar de inyección y de perfusión.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas al fármaco derivadas de los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización 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		Sobreinfecciones			

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

infestaciones		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)	

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 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 del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Hiperglucemia Hipoglucemia (ver sección 4.4)		Coma hipoglucémico (ver sección 4.4)
Trastornos endocrinos					Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés).
Trastornos		Hiperactividad	Confusión y	Reacciones	Manía, incluyendo hipomanía

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

Psiquiátricos*		psicomotriz / agitación	desorientación Reacción de ansiedad Sueños anormales Depresión (potencialmente culminando ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio y suicidios consumados) (ver sección 4.4) Alucinaciones	psicóticas (potencialmente culminando en ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio y suicidios consumados) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema nervioso*		Cefalea Mareos Trastorno del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipoestesia Temblores Convulsiones (ver sección 4.4) Vértigo	Migraña Trastorno de la coordinación Trastorno de la marcha Trastornos del nervio olfativo Hipertensión intracraneal y pseudomotor cerebral	Neuropatía periférica y polineuropatía (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		

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 (reportada predominantemente en pacientes con

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

					riesgo para la prolongación del intervalo 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	Diarrea 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)	

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	Pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG) Erupción por Medicamentos con

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

				riesgo de muerte) Necrólisis epidérmica tóxica (con riesgo de muerte)	Eosinofilia y Síntomas Sistémico (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*		Dolor musculoesquelético (por ej. dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor de pecho) Artralgia	Mialgia Artritis Aumento del tono muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Rotura de tendones (predominantemente el 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		

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 generales y alteraciones en el lugar de administración*	Reacciones locales en el lugar de perfusión (sólo en la administración intravenosa)	Astenia Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)		
Exploraciones complementarias		Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la amilasa		Aumento del Índice Internacional Normalizado (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

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

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).

Las siguientes reacciones adversas tienen una categoría de frecuencia más alta en los subgrupos de pacientes que reciben tratamiento intravenoso o secuencial (intravenoso a oral):

Frecuentes	Vómitos, aumento transitorio de las transaminasas, erupción cutánea.
Poco frecuentes	Trombocitopenia, trombocitemia, confusión y desorientación, alucinaciones, parestesia y disestesia, convulsiones, vértigo, trastornos visuales, pérdida de la audición, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, alteración hepática transitoria, icterus colestático, insuficiencia renal, edema.
Raras	Pancitopenia, depresión medular, shock anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del nervio olfativo, alteración de la audición, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, ruptura tendinosa.

Población pediátrica

La incidencia de artropatía (artralgia, artritis), 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.

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%).

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

En el 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 y otras fluoroquinolonas es variable. Puede que las mutaciones únicas no produzcan resistencia clínica, pero por lo general, las mutaciones múltiples sí producen resistencia clínica a todos los principios activos de la clase.

La impermeabilidad y/o la resistencia por un mecanismo de bombeo de 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 activos dentro de la clase y de la afinidad de los sistemas de transporte por cada principio activo. Todos los mecanismos de resistencia *in-vitro* suelen observarse en las cepas clínicas.

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

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

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad
Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el Comité Antibiogramas (EUCAST) para ciprofloxacino y se enumeran en: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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

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

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.

Clasificación de las especies de patógenos 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 *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*

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

*Serratia marcescens**
Microorganismos anaerobios *Peptostreptococcus spp.* *Propionibacterium acnes*
MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INTRÍNSECA
Microorganismos aerobios grampositivos *Actinomyces* *Enterococcus 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) En estudios experimentales con inhalación de esporas de Bacillus anthracis, se ha demostrado que el tratamiento con antibióticos que comienza temprano después de la exposición puede prevenir el brote de la enfermedad si el tratamiento está diseñado de manera que el número de esporas esté por debajo de la dosis infectiva. El uso recomendado en sujetos humanos se basa principalmente en la sensibilidad in-vitro y en datos de experimentación en animales junto con datos limitados en humanos. Un tratamiento con ciprofloxacino oral administrado en adultos con una dosis de 500 mg dos veces al día durante dos meses, se considera igual de eficaz. En lo que respecta al tratamiento del carbunco, se debe remitir al médico a cargo del tratamiento a 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Tras una perfusión intravenosa de ciprofloxacino, las concentraciones máximas medias en el suero se alcanzaron al final de la perfusión. El perfil farmacocinético de ciprofloxacino fue lineal en el intervalo de dosis de hasta 400 mg, administrado por vía intravenosa.

La comparación de los parámetros farmacocinéticos correspondientes a una pauta de dosificación intravenosa administrada dos veces al día, y tres veces al día, no mostró evidencia de acumulación de ciprofloxacino ni de sus metabolitos.

Una perfusión intravenosa de 200 mg de ciprofloxacino durante 60 minutos o la administración oral de 250 mg de ciprofloxacino, ambas administradas cada 12 horas, produjeron un área equivalente bajo la curva concentración sérica frente al tiempo (AUC).

Una perfusión intravenosa de 400 mg de ciprofloxacino durante 60 minutos, cada 12 horas, fue bioequivalente a una dosis oral de 500 mg, administrada cada 12 horas, en lo que respecta a la AUC.

La dosis intravenosa de 400 mg, administrada durante 60 minutos, cada 12 horas, produjo un C_{max} similar a la observada con una dosis oral de 750 mg.

Una perfusión de 400 mg de ciprofloxacino durante 60 minutos, cada 8 horas, es equivalente a la administración oral de 750 mg cada 12 horas, en lo que respecta a la AUC.

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 CYP 450 1A2.

Eliminación

Ciprofloxacino se excreta ampliamente y sin modificar por vía renal y, en menor grado, por vía fecal.

Excreción de ciprofloxacino (% de la dosis)		
	Administración intravenosa	
	Orina	**Heces**
Ciprofloxacino	61,5	15,2
Metabolitos (M_1 - M_4)	9,5	2,6

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

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).

En 10 niños menores de 1 año de edad 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.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido láctico (E270)
Cloruro sódico
Ácido clorhídrico (E507) para ajuste del pH
Agua para inyectables

6.2. Incompatibilidades

A no ser que se haya confirmado la compatibilidad con otras soluciones/fármacos, la solución para perfusión debe ser administrada siempre por separado. Los signos visuales de incompatibilidad son por ejemplo, precipitación, turbidez, y decoloración.

La incompatibilidad aparece con soluciones/fármacos que son física y químicamente inestables al pH de las soluciones (p.ej. penicilinas, soluciones de heparina), especialmente en combinación con soluciones ajustadas a pH alcalino (pH de soluciones de ciprofloxacino: 3,9 – 4.5).

Salvo que se demuestre su compatibilidad, la perfusión siempre se debe administrar por separado.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los que se mencionan en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir:
3 años
Envase de dosis única.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente una vez abierto (ver sección 6.4).

6.4. Precauciones especiales de conservación

Bolsa de polipropileno
Sin abrir:
Conservar por debajo de 25ºC. Mantener la bolsa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
No refrigerar o congelar.

Frascos de polipropileno
Sin abrir:
Conservar por debajo de 25ºC.
No refrigerar o congelar.

Frascos con sobreenvoltura exterior: Mantener los frascos en la bolsa exterior para protegerlos de la luz. Usar inmediatamente una vez retirada la bolsa (ver sección 6.3).

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

Los frascos sin sobreenvoltura exterior deben mantenerse en la caja de cartón para protegerlos de la luz. Usar inmediatamente una vez retirada la caja de cartón (ver sección 6.3).

Puesto que Ciprofloxacino Kern Pharma 2 mg/ml solución para perfusión es sensible a la luz, las bolsas y los frascos siempre se deben guardar en el embalaje exterior. No se requieren precauciones especiales durante el período de perfusión normal de 60 minutos. Si se retira el embalaje exterior inadvertidamente, la estabilidad del producto en condiciones de luz diurna se mantiene durante el periodo de tres días.

No refrigerar ni congelar Ciprofloxacino Kern Pharma 2 mg/ml solución para perfusión. Si el producto se refrigera accidentalmente, se pueden formar cristales. No utilizar si contiene cristales. Estos cristales se redisolverán a temperatura ambiente y no afectan negativamente a la calidad del producto.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Bolsas de polipropileno de 100 ml:

Bolsas de plástico de polipropileno de 100 ml, con cierres de caucho (de tipo I) y tapones de aluminio con tapas de plástico abatibles. Las bolsas se colocan en cajas de cartón.
Está disponible en estuches de 10 bolsas.

Frascos de polipropileno de 100 ml:

Frascos de plástico de polipropileno de 100 ml, con tapa de plástico moldeado, una junta de goma (tipo II) y tirador de anilla o cápsulas de cierre de doble puerto, que incluyen una junta de goma (tipo II) en el interior y dos tiradores de anilla en el exterior. Cada frasco se coloca dentro de una bolsa de plástico metalizado. Los frascos se colocan en cajas de cartón.

Está disponible en estuches de 10 ó 20 frascos.

Alternativamente:

Frascos de plástico de polipropileno de 100 ml, con tapa de plástico moldeado, una junta de goma (tipo II) y tirador de anilla o cápsulas de cierre de doble puerto, que incluyen una junta de goma (tipo II) en el interior y dos tiradores de anilla en el exterior. Los frascos se colocan en cajas de cartón.

Está disponible en estuches de 10 ó 20 frascos.

Bolsas de polipropileno de 200 ml:

Bolsas de plástico de polipropileno de 200 ml, con cierres de caucho (de tipo I) y tapones de aluminio con tapas de plástico abatibles. Las bolsas se colocan en cajas de cartón.
Está disponible en estuches de 5 bolsas.

Frascos de polipropileno de 200 ml:

Frascos de plástico de polipropileno de 200 ml, con tapa de plástico moldeado, una junta de goma (tipo II) y tirador de anilla o cápsulas de cierre de doble puerto, que incluyen una junta de goma (tipo II) en el interior y dos tiradores de anilla en el exterior. Cada frasco se coloca dentro de una bolsa de plástico metalizado. Los frascos se colocan en cajas de cartón.
Está disponible en estuches de 10 ó 20 frascos.

Alternativamente:

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

Frascos de plástico de polipropileno de 200 ml, con tapa de plástico moldeado, una junta de goma (tipoII) y tirador de anilla o cápsulas de cierre de doble puerto, que incluyen una junta de goma (tipo II) en el interior y dos tiradores de anilla en el exterior. Los frascos se colocan en cajas de cartón.
Está disponible en estuches de 10 ó 20 frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Perfusión intravenosa:

El ciprofloxacino no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos que sean química o físicamente inestables a un pH de 3,9 - 4,5 (ver sección 6.2).

La solución debe ser transparente. No utilizar si contiene partículas.

El ciprofloxacino es compatible con los siguientes líquidos de perfusión usados con frecuencia: Solución Ringer, solución de lactato Ringer, solución de cloruro sódico al 0,9%, soluciones de dextrosa al 5% y de dextrosa al 10%, solución de fructosa al 10% Solución de cloruro sódico al 0,45% + solución de dextrosa al 5% y solución de cloruro sódico al 0,225% + dextrosa al 5%. Todas las soluciones son estables durante 48 horas por debajo de 25°C, con la única excepción de la mezcla de ciprofloxacino con solución Ringer, que es estable durante 12 horas por debajo de 25°C.

Salvo que se demuestre su compatibilidad, la solución para perfusión siempre se debe administrar por separado.

Dado que la solución para perfusión es fotosensible, tanto las bolsas como los frascos para perfusión deben ser retirados de la caja sólo inmediatamente antes de su uso. En condiciones de luz diurna la completa eficacia está garantizada por un período de tres días.

Cualquier solución no utilizada deberá desecharse.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ciprofloxacino Kern Pharma 2 mg/ml solución para perfusión EFG
Nº de Registro AEMPS: 70.905

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

Octubre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021

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