

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ciprofloxacino Kabi 2 mg/ml solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución para perfusión contiene 2 mg de ciprofloxacino (como hidrógeno sulfato).

Cada envase de 50 ml contiene 100 mg de ciprofloxacino

Cada envase de 100 ml contiene 200 mg de ciprofloxacino.

Cada envase de 200 ml contiene 400 mg de ciprofloxacino.

Excipiente con efecto conocido: sodio

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución para perfusión transparente e incolora

pH de la solución: de 4,0 a 4,9

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Ciprofloxacino Kabi solución para perfusión EFG 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 debe usarse solo cuando se considere inapropiado usar otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente 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 éstas son causadas por bacterias gramnegativas
- Infecciones del tracto urinario
  - Pielonefritis aguda
  - Pielonefritis complicada
  - Prostatitis bacteriana

- Infecciones del tracto genital
  - Epididimorquitis incluyendo casos causados por susceptibilidad a *Neisseria gonorrhoeae*
  - Enfermedad inflamatoria pélvica incluyendo casos causados por susceptibilidad a *Neisseria gonorrhoeae*
- Infecciones del tracto gastrointestinal (p. ej. diarrea del viajero)
- Infecciones intrabdominales
- Infecciones de la piel y de los tejidos blandos causadas por bacterias Gram-negativas
- Otitis maligna externa
- Infecciones de los huesos y de las articulaciones
- Antrax 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 complicadas de las vías urinarias 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*, *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 los huesos y las articulaciones) 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 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
Infecciones del oído	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	Pielonefritis aguda complicada	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 debidos a susceptibilidad a <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día	Al menos 14 días
Infecciones del tracto gastrointestinal e infecciones	Diarrea causada por patógenos bacterianos, incluyendo <i>Shigella</i> spp. distintas de <i>Shigella dysenteriae</i> de tipo 1 y tratamiento empírico de la diarrea del viajero grave	400 mg dos veces al día	1 día

intrabdominales	Diarrea causada por <i>Shigella dysenteriae</i> de tipo 1	400 mg dos veces al día	5 días
	Diarrea causada por <i>Vibrio cholerae</i>	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
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
<p>Pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana</p> <p>Ciprofloxacino debe coadministrarse con un agente antibacteriano adecuado según las recomendaciones oficiales</p>		400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día	El tratamiento debe continuarse durante toda la duración de la neutropenia
<p>Profilaxis después de la exposición a carbunco por inhalación, 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.</p>		400 mg dos veces al día	60 días desde la confirmación de la exposición a <i>Bacillus anthracis</i>

### Población pediátrica

Indicaciones	Dosis diaria	Duración total del tratamiento (incluyendo el cambio a tratamiento oral tan pronto como sea posible)

Infecciones broncopulmonares causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en pacientes con 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 complicadas de las vías urinarias 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 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 <i>Bacillus anthracis</i>
Otras infecciones graves	10 mg/kg de peso corporal tres veces al día, con un máximo de 400mg 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.

### Insuficiencia de la función 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 m <sup>2</sup> ]	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)
Pacientes 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 Kabi debe examinarse visualmente antes de su uso. Si está turbia no debe utilizarse.

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

En los pacientes adultos, el tiempo de perfusión es de 60 minutos para 400 mg de Ciprofloxacino Kabi, y de 30 minutos, para 200 mg de Ciprofloxacino Kabi. 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 profundirse directamente o después de mezclarla con otras soluciones para perfusión compatibles (ver sección 6.6).

## **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, o a otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes (ver 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).

### 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.

### Pacientes con Miastenia Gravis

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

### Diseccción y aneurisma aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y diseccción 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 diseccción 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 diagnosticados de aneurisma

aórtico y/o disección aórtica preexistentes o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos 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.

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

#### Infecciones del tracto urinario

La resistencia a las fluoroquinolonas de *Escherichia coli* -el patógeno más común implicado en las infecciones del tracto urinario- varía en la Unión Europea. Se aconseja a los prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia local de la resistencia de *Escherichia coli* a las fluoroquinolonas.

#### Infecciones intraabdominales

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.

#### Trastornos oculares

Se debe consultar inmediatamente a un oculista si se deteriora la visión o se experimenta cualquier otro efecto en los ojos.

#### 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 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 (ver sección 4.8).

#### 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 de las vías urinarias y pielonefritis

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



### 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.

### 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. Se han notificado casos de *status epilepticus*. 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).

### 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 suicidio consumado. En estos casos, debe suspenderse el tratamiento con ciprofloxacino.

### 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).

### Trastornos cardiacos

Se debe tener precaución al utilizar fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT como por ejemplo:

- síndrome congénito de QT largo
- uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (por ejemplo antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)

- desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo hipocalemia, hipomagnesemia)
- alteraciones cardíacas (por ejemplo fallo cardíaco, infarto de miocardio, bradicardia)

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

#### Disglucemia

Al igual que con otras 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 agente hipoglucémico 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 todos 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 notificado 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 renal

Debido a que ciprofloxacino se excreta en gran parte inalterado por vía renal, es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, tal y como se describe en la sección 4.2, para evitar un aumento en las reacciones adversas del fármaco debido a la 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 CYP 1 A2 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). 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). ). La administración conjunta 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.

#### Carga de NaCl

Este medicamento contiene 347 mg de sodio por cada 100 ml equivalente al 17% de la dosis máxima de ingesta diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

### **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 utilizarse con precaución en los pacientes tratados con medicamentos de los que se sabe que prolongan el intervalo QT (p.ej. antiarrítmicos de clases 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.

##### Metoclopramida

Metoclopramida acelera la absorción de ciprofloxacino (oral) lo que conduce a que se alcancen las concentraciones plasmáticas máximas en menor tiempo. No se ha observado ningún efecto en la biodisponibilidad de ciprofloxacino.

##### Omeprazol

La administración concomitante de ciprofloxacino y medicamentos que contienen omeprazol provoca una ligera reducción de la  $C_{max}$  y el 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.

##### 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 no deseado 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 pasajero en la concentración de creatinina sérica cuando se administran simultáneamente medicamentos que contienen ciprofloxacino y ciclosporina. Por lo tanto, es necesario controlar las concentraciones de creatinina sérica en estos pacientes frecuentemente (dos veces a la semana).

##### 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 las fluoroquinolonas en el aumento del IIN (índice internacional normalizado).

Se debe vigilar el IIN con frecuencia durante y justo después de la administración concomitante de ciprofloxacino con un antagonista de la vitamina K (p.ej., warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

##### Glibenclamida

En casos concretos la administración conjunta de medicamentos conteniendo ciprofloxacino y glibenclamida puede intensificar la acción de glibenclamida (hipoglucemia).

#### Duloxetina

Se demostró en estudios clínicos que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores fuertes del isoenzima 1A2 CYP450 como fluvoxamina, puede producir un aumento del AUC y  $C_{max}$  de duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre una posible interacción con ciprofloxacino, se pueden esperar efectos similares cuando se administran de manera 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  $C_{max}$  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.).

#### Lidocaína

Se ha visto en sujetos sanos que el uso concomitante de medicamentos conteniendo lidocaína con ciprofloxacino, un inhibidor del isoenzima 1A2 CYP450, reduce el aclaramiento de la lidocaína intravenosa en un 22%. Aunque el tratamiento con lidocaína fue bien tolerado, puede aparecer una posible interacción con ciprofloxacino asociado con efectos adversos cuando se administra concomitantemente.

#### 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).

#### Sildenafil

La  $C_{max}$  y AUC de sildenafil aumentaron aproximadamente el doble en sujetos sanos después de una dosis oral de 50 mg administrada concomitantemente con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, se debe tener cuidado a la hora de prescribir ciprofloxacino concomitantemente con sildenafil teniendo en cuenta los riesgos y 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 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, erupciones cutáneas y reacciones en el lugar de la inyección y la perfusión.

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.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b> $\geq 1/100$ $a < 1/10$	<b>Poco frecuentes</b> $\geq 1/1.000$ $a < 1/100$	<b>Raras</b> $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Muy raras</b> $< 1 / 10.000$	<b>Frecuencia no conocida</b> (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Sobreinfecciones micóticas			

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis (con riesgo de muerte) Pancitopenia(con riesgo de muerte) Depresión medular (con riesgo de muerte)	
<b>Trastornos del Sistema inmunológico</b>			Reacción alérgica Edema alérgico / angioedema	Reacción anafiláctica Shock anafiláctico (riesgo de muerte) (ver sección 4.4) Reacción del tipo enfermedad del suero	
<b>Trastornos endocrinos</b>					Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés).
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Anorexia Reducción del apetito	Hiperglucemia Hipoglucemia (ver sección 4.4)		Coma hipoglucémico (ver sección 4.4)

<b>Trastornos psiquiátricos*</b>		Hiperactividad psicomotriz /agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Sueños anormales Depresión (culminando potencialmente en pensamientos/ideas suicidas o intentos de suicidio y consumación de suicidio) (ver sección 4.4) Alucinaciones	Reacciones psicóticas (culminando potencialmente en pensamientos/ideas suicidas o intentos de suicidio y consumación de suicidio) (ver sección 4.4)	Manía, incluyendo hipomanía
<b>Trastornos del sistema nervioso*</b>		Cefalea Mareos Trastorno del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipoestesia Temblores Convulsiones(incl. status epilepticus, 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 y polineuropatía( ver sección 4. 4)
<b>Trastornos oculares*</b>			Trastornos visuales (p.ej. diplopía)	Visión alterada de los colores	
<b>Trastornos del oído y del laberinto*</b>			Acúfenos Pérdida /alteración de la audición		



<b>Trastornos cardiacos**</b>			Taquicardia		Arritmia ventricular y torsades de pointes (comunicados de forma predominante en pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT), ECG-QT Prolongado (ver sección 4.4 y 4.9)
<b>Trastornos vasculares**</b>			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Disnea (incluidas afecciones asmáticas)		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	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	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		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)	

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		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)	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) Reacción medicamentos a con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*</b>		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)	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Trastorno renal	Insuficiencia renal Hematuria Cristaluria (ver sección 4.4) Nefritis túbulo intersticial		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*</b>	Reacciones en el lugar de la Inyección o perfusión (solamente administración intravenosa)	Astenia Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)		

<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la amilasa		Aumento del INR 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 y neuralgia, fatiga, síntomas psiquiátricos (incluidos trastornos del sueño, ansiedad, ataques de pánico, depresión e ideación suicida), deterioro de la memoria y de la concentración y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) asociados al 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, trombocitosis, 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.

### Síntomas

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.

### Tratamiento

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 urinaria, a fin de evitar la cristaluria. Los 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 un tratamiento sintomático. Hay que realizar la monitorización del ECG debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fluoroquinolonas, código ATC: J01MA02

#### Mecanismo de acción

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

#### Efectos farmacodinámicos

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 todos los principios activos de la clase.

La impermeabilidad y/o la resistencia por mecanismos 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*.

#### 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:

Puntos de corte clínicos EUCAST (V 7.1, válida desde 10-03-2017)

Microorganismos	Sensible	Resistente
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
Puntos de corte no relacionados con la especie	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$

1. Los puntos de corte están basados con el tratamiento a dosis altas (0,4 g x 3 i.v.).
2. Los puntos de corte se aplican únicamente para el uso en la profilaxis de la enfermedad meningocócica.

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)

<b>ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES</b>
Microorganismos aerobios grampositivos
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
Microorganismos aerobios gramnegativos
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp. *
<i>Shigella</i> spp. *
<i>Vibrio</i> spp.
<i>Yersinia pestis</i>

Microorganismos anaerobios
<i>Mobiluncus</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydia trachomatis</i> ( $\$$ ) <i>Chlamydia pneumoniae</i> ( $\$$ ) <i>Mycoplasma hominis</i> ( $\$$ ) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ( $\$$ )
<b>ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE CONSTITUIR UN PROBLEMA</b>
Microorganismos aerobios grampositivos
<i>Enterococcus faecalis</i> ( $\$$ ) <i>Staphylococcus spp.</i> * (2)
Microorganismos aerobios gramnegativos
<i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter spp.</i> <sup>+</sup> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Microorganismos anaerobios</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INTRÍNSECA</b>
Microorganismos aerobios grampositivos
<i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Microorganismos aerobios gramnegativos
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microorganismos anaerobios
Excepto los listados arriba
Otros microorganismos
<i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

- \* Se ha demostrado la eficacia clínica en cepas sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas.
  - + Tasa de resistencia  $\geq 50\%$  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 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 eficaz para prevenir la infección por carbunco en humanos. En lo que respecta al tratamiento del carbunco, se recomienda al médico a cargo del tratamiento que se remita a los documentos de consenso nacionales o internacionales sobre este tema.
- (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

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<sub>max</sub> 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.

### Metabolismo o 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 (M1 - M4)	9,5	2,6

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.

### Población pediátrica

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 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 dosis únicas, toxicidad a dosis repetidas, 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 fototumorigénico de ciprofloxacino. Este efecto fue comparable al de otros inhibidores de la girasa.

Tolerabilidad articular:

Como se ha documentado con otros inhibidores de la girasa, ciprofloxacino 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

Cloruro de sodio

Ácido sulfúrico

Hidróxido de sodio para el ajuste de pH

Agua para inyección

### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

A menos que se haya confirmado la compatibilidad con otras soluciones/medicamentos, la solución de perfusión debe administrarse siempre por separado. Los signos visuales de incompatibilidad son, por ejemplo, precipitación, enturbiamiento y decoloración. La incompatibilidad aparece con todas las soluciones de perfusión/medicamentos que son físicamente o químicamente inestables al pH de las soluciones (p.ej. penicilinas, soluciones de heparina), especialmente en combinación con soluciones ajustadas a un pH alcalino (pH de soluciones de ciprofloxacino: 4,0-4,9).

### 6.3. Periodo de validez

*Bolsa de poliolefina flexible transparente con sobrebolsa de aluminio (bolsas Freeflex)*

24 meses.

*Frasco de polietileno (KabiPac)*

36 meses.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación en-uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No refrigerar ni congelar.

Mantener la bolsa para perfusión en la sobrebolsa hasta que vaya a ser utilizada para protegerla de la luz.

Mantener el frasco de perfusión en la caja externa hasta que vaya a ser utilizado para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento, véase la sección 6.3.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Bolsa de poliolefina flexible transparente con sobrebolsa de aluminio (bolsas Freeflex) o frasco de polietileno (KabiPac)

Ciprofloxacino Kabi 100 mg/50 ml solución para perfusión EFG:

Tamaños de envase:

1, 5, 10, 12, 20, 30 ó 40 bolsas.

1, 5, 10, 12, 20, 25, 30 o 40 frascos

Ciprofloxacino Kabi 200 mg/100 ml solución para perfusión EFG:

Tamaños de envase:

1, 5, 10, 12, 20, 30 ó 40 bolsas.

1, 5, 10, 12, 20, 25, 30 o 40 frascos

Ciprofloxacino Kabi 400 mg/200 ml solución para perfusión EFG:

Tamaños de envase:

1, 5, 10, 12, 20, 30 ó 40 bolsas.

1, 5, 10, 12, 20, 30 o 40 frascos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Utilizar únicamente si la solución es transparente y el envase permanece intacto.

Para un solo uso. Cualquier solución restante así como la bolsa/frasco deben ser desechadas adecuadamente, de acuerdo con los requerimientos locales.

Utilizar inmediatamente después de la apertura de la bolsa/frasco.

No preparar mezclas en frascos de vidrio.

Ciprofloxacino Kabi es compatible con solución isotónica de cloruro sódico, solución Ringer, solución Ringer lactato, solución de glucosa 50 mg/ml (5%) ó 100 mg/ml (10%) y solución de glucosa 50 mg/ml (5%) con 2,25 mg/ml (0,225%) ó 4,5 mg/ml (0,45%) de solución de cloruro de sodio. La compatibilidad con estas soluciones ha sido probada en el rango de dilución de 1+1 y 1+4, correspondiente a concentraciones de ciprofloxacino de 0,4 a 1 mg/ml. Aunque la compatibilidad haya sido probada, la solución para perfusión siempre se debe administrar por separado (ver también sección 6.2).

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no existen partículas ni coloración antes de la administración. La solución reconstituida es transparente e incolora.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Fresenius Kabi España, S.A.U.  
C/ Marina 16-18,  
08005 Barcelona

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CiprofloxacinoKabi 2 mg/ml solución para perfusión EFG - Número registro: 68.095

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

Primera autorización: Noviembre 2006

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2025