

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ciprofloxacino cinfa[®] 250 mg comprimidos recubiertos

ciprofloxacino cinfa[®] 500 mg comprimidos recubiertos

ciprofloxacino cinfa[®] 750 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ciprofloxacino cinfa[®] 250 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Ciprofloxacino (D.O.E.)(clorhidrato).....250 mg

ciprofloxacino cinfa[®] 500 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Ciprofloxacino (D.O.E.)(clorhidrato).....500 mg

ciprofloxacino cinfa[®] 750 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Ciprofloxacino (D.O.E.)(clorhidrato).....750 mg

Para excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos recubiertos.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Infecciones de vías respiratorias:

Bronconeumonía y neumonía lobar por aerobios Gram-negativos.

Bronquitis aguda y reagudización de la bronquitis crónica.

Exacerbación pulmonar aguda asociada a infección por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

Bronquiectasias.

Empiema.

Infecciones del tracto genito-urinario:

Uretritis complicadas y no complicadas.

Cistitis aguda no complicada en mujeres.

Anexitis.

Pielonefritis.

Prostatitis bacteriana crónica.

Epididimitis.

Uretritis o cervicitis gonocócica no complicada.

Infecciones gastrointestinales:

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

Infecciones osteoarticulares:

Osteomielitis por bacterias Gram-negativas.
Artritis séptica.

Infecciones de la piel y tejidos blandos:

Ulceras y quemaduras infectadas por bacterias Gram-negativas.

Infecciones sistémicas graves causadas por Gram-negativos:

Septicemia y bacteriemia.

Infecciones en pacientes inmunodeprimidos con tumores hematológicos o sólidos.

Pacientes en unidades de cuidados intensivos con problemas específicos, tales como quemaduras infectadas.

Infecciones de las vías biliares:

Colangitis.

Colecistitis.

Empiema de la vesícula biliar.

Infecciones intra-abdominales:

Peritonitis.

Abscesos intra-abdominales.

Infecciones pélvicas:

Salpingitis.

Endometritis.

Enfermedad inflamatoria pélvica.

Infecciones otorrinolaringológicas:

Otitis media.

Sinusitis aguda.

Mastoiditis.

Carbunco

Profilaxis tras exposición sospechada o confirmada al *B. anthracis* en adultos y niños.

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

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

4.2 Posología y forma de administración

La dosificación de ciprofloxacino se determina por la gravedad y el tipo de infección, la sensibilidad de los microorganismos causales y por la edad, peso y función renal del paciente. Las siguientes recomendaciones hacen referencia sólo a la administración oral de ciprofloxacino.

Infecciones del tracto urinario:

- Infecciones complicadas del tracto urinario inferior y del tracto urinario superior (pielonefritis): 250-500 mg cada 12 horas, según la gravedad de la infección, durante 7-14 días.

- Cistitis aguda no complicada: 250 mg cada 12 horas durante 3 días.- En infecciones causadas por Chlamydia y en caso necesario, la dosis diaria podrá aumentarse a 750 mg cada 12 horas.
- Prostatitis: 500 mg cada 12 horas durante 28 días.
- Uretritis o cervicitis gonocócica no complicada: una dosis única de 250-500 mg.

Infecciones de las vías respiratorias, infecciones osteoarticulares e infecciones de la piel y tejidos blandos: 250 a 500 mg cada 12 horas. Esta dosis puede elevarse a 750 mg cada 12 horas en casos de mayor gravedad. En el caso de infecciones osteoarticulares la terapia puede prolongarse hasta 4 ó 6 semanas.

Infecciones gastrointestinales: 500 mg cada 12 horas durante 5 a 7 días.

Exacerbación pulmonar aguda asociada a infección por *P. Aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística: la dosis normal es de 750 mg dos veces al día. Aunque en pacientes con fibrosis quística la farmacocinética de ciprofloxacino permanece inalterada, debería considerarse el bajo peso corporal de estos pacientes al determinar la dosis (ver adolescentes y niños).

Carbunco

Tanto en el tratamiento como en la profilaxis del carbunco, la dosis recomendada en adultos es de 500 mg cada 12 horas por vía oral. En el caso del tratamiento, **ciprofloxacino** se administrará inicialmente por vía intravenosa (400 mg dos veces al día) y se pasará a administrarlo por vía oral tan pronto como la situación clínica del paciente lo permita.

Tanto en el tratamiento como en la profilaxis, la administración de ciprofloxacino deberá iniciarse cuanto antes.

Duración del tratamiento

En general, la duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección, la respuesta clínica y los resultados bacteriológicos. El período de tratamiento habitual, para infecciones agudas es de 5 a 10 días. El tratamiento generalmente debería continuarse durante 3 días después de la desaparición de los signos y síntomas. En infecciones por Streptococcus o Chlamydia el tratamiento se prolongará un mínimo de 10 días debido al riesgo de complicaciones tardías.

En el caso del carbunco, la duración total del tratamiento y de la profilaxis en adultos y niños es de 60 días.

Ancianos:

Aunque los niveles séricos de ciprofloxacino se elevan en ancianos, no es necesario un ajuste en las dosis; sólo se ajustarán en caso de alteración en la función renal (ver *Función renal alterada*).

Niños y adolescentes (5-17 años):

La dosis recomendada en población pediátrica (5-17 años de edad) con exacerbación pulmonar aguda asociada a infección por *Pseudomonas aeruginosa* es de 20 mg/kg cada 12 horas por vía oral (dosis máxima diaria 1.500 mg). En estos casos y para un mejor ajuste de la dosificación, es preferible utilizar la suspensión oral.

En el tratamiento y la profilaxis del carbunco, se recomienda la administración de 10-15 mg/kg cada 12 horas por vía oral. En el caso del tratamiento, **ciprofloxacino** se administrará inicialmente por vía intravenosa y se pasará a administrarlo por vía oral tan pronto como la situación clínica del paciente lo permita. La dosis diaria en niños no debe superar la dosis en adultos.

No ha sido estudiada la administración de ciprofloxacino en otras indicaciones en la población pediátrica.

Función renal alterada:

- Si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 31 y 60 ml/min/1,73 m² o la creatinina sérica está entre 1,4 y 1,9 mg/100 ml, la dosis máxima diaria debe ser 1000 mg/día por vía oral.
- Si el aclaramiento de creatinina es igual o inferior a 30 ml/min/1,73 m² o la creatinina sérica es igual o mayor a 2,0 mg/100 ml, la dosis máxima diaria debe ser de 500 mg/día por vía oral.
- En pacientes sometidos a hemodiálisis: administrar 500 mg al día vía oral en una sola dosis después de la diálisis.
- En pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC): administrar 500 mg al día en una sola dosis oral después de la DPAC.

No se ha estudiado la dosificación en niños con alteración de la función renal.

Función hepática alterada:

En adultos, no precisa ajuste de dosis. No se ha estudiado la dosificación en niños con alteración de la función hepática.

Normas de administración

Los comprimidos deben ingerirse enteros, con abundante líquido y preferiblemente dos horas antes o después de haber comido. Con el estómago vacío la absorción del principio activo es más rápida.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

Ciprofloxacino ha demostrado que produce reacciones de fotosensibilidad en casos excepcionales. Por tanto, se recomienda que estos pacientes eviten la exposición solar prolongada durante la

terapia con ciprofloxacino. Sin embargo, de no ser posible, debe aconsejarse al paciente que tome las precauciones adecuadas.

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

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

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

- **AINES:** Estudios con animales han demostrado que la administración concomitante de dosis muy elevadas de quinolonas y de ciertos antiinflamatorios no esteroideos (excepto el ácido acetilsalicílico) pueden producir convulsiones.
- **Ciclosporina:** Cuando se administra ciclosporina concomitantemente con ciprofloxacino se produce un aumento transitorio de las concentraciones plasmáticas de creatinina. Por tanto en estos pacientes deberán controlarse regularmente las concentraciones plasmáticas de creatinina.

- **Warfarina:** La administración concomitante de ciprofloxacino y warfarina puede potenciar el efecto de la warfarina.
- **Glibenclamida:** La administración concomitante de ciprofloxacino y glibenclamida puede potenciar el efecto de la glibenclamida.
- **Probenecid:** Probenecid inhibe la excreción renal de ciprofloxacino, por tanto la administración concomitante de ciprofloxacino y probenecid produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino.
- **Metoclopramida:** La metoclopramida acelera la absorción del ciprofloxacino de manera que las concentraciones plasmáticas máximas de ciprofloxacino se alcanzan con mayor rapidez. Sin embargo, la biodisponibilidad del ciprofloxacino no afecta.
- **Mexiletina:** La administración concomitante de ciprofloxacino y mexiletina puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de mexiletina.
- **Fenitoína:** La administración concomitante de ciprofloxacino y fenitoína puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, por lo que se recomienda monitorizar sus niveles plasmáticos.
- **Premedicación:** No se recomienda la administración concomitante de ciprofloxacino y premedicación opiácea (e.j. papaverina) o premedicación opiácea utilizada como premedicación anticolinérgica (e.j. atropina o hioscina) ya que producen un descenso de las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino. La administración concomitante de ciprofloxacino y benzodiazepinas como premedicación ha demostrado no afectar los niveles plasmáticos de ciprofloxacino. Sin embargo, dado que la administración concomitante con diazepam produce un descenso del aclaramiento del diazepam con un aumento de su vida media y se ha objetivado un caso aislado con midazolam, se recomienda una cuidadosa monitorización de las benzodiazepinas en el caso de tratamiento con benzodiazepinas como premedicación.
- **Ropinirola:** La administración concomitante de ciprofloxacino y ropinirola puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de ropinirola, por lo que se recomienda monitorizar sus niveles plasmáticos.

4.6 Embarazo y lactancia

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

4.8 Reacciones adversas

Aproximadamente entre un 5-15% de pacientes han presentado reacciones adversas durante el tratamiento con ciprofloxacino. Los efectos adversos mas frecuentes se han producido a nivel del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central.

Se han observado las siguientes reacciones adversas:

Alteraciones gastrointestinales

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

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

Alteraciones del SNC

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

Muy raras (<1/10.000): insomnio, parestesias, sudoración, ataxia, crisis convulsivas, (el umbral convulsivante en pacientes epilépticos puede verse reducido), aumento de presión intracraneal, ansiedad, pesadillas, distress, depresión y alucinaciones y reacciones psicóticas (que a veces comportan riesgo de autolesión).

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

Alteraciones de los órganos de los sentidos

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

Muy raras (<1/10.000): petequias, enfermedad bullosa hemorrágica, pápulas, vasculitis, urticaria, eritema nodoso, eritema multiforme (de leve a muy grave e.j. síndrome de Stevens-Johnson), síndrome de Lyell. Nefritis intersticial, hepatitis y necrosis hepática que en ocasiones da lugar a fallo hepático grave. Reacciones anafilactoides (desde edema facial, vascular y laríngeo hasta disnea y shock) en ocasiones coincidiendo con la primera dosis del fármaco. En caso de que se produjesen, ciprofloxacino debe ser interrumpido y se debe instaurar tratamiento médico adecuado.

Alteraciones del sistema cardiovascular

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

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

Alteraciones del aparato locomotor

Infrecuentes (>1/1.000,<1/100): artralgia, y edema articular.

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

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

aparición de tendinitis, ciprofloxacino debe ser interrumpido y se debe instaurar tratamiento médico adecuado.

Casos aislados: empeoramiento de los síntomas de miastenia.

Alteraciones hematológicas

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

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

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Se han descrito aumento transitorio de transaminasas y fosfatasa alcalina así como ictericia colestásica en pacientes con enfermedad hepática. También se han observado aumentos transitorios en suero de urea, creatinina o bilirrubina.

En casos aislados: hiperglucemia, cristaluria o hematuria.

Otras reacciones adversas

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

Muy raras (<1/10.000): astenia, daño de la función renal que puede evolucionar a insuficiencia renal. Fotosensibilidad, motivo por el que se recomienda que los pacientes eviten una exposición prolongada a la luz solar o a radiaciones ultravioletas (solarium) durante el tratamiento con ciprofloxacino; el tratamiento se debe interrumpir en caso de que aparezcan reacciones de fotosensibilidad (por ejemplo, reacciones cutáneas similares a las producidas por las quemaduras solares).

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

4.9 Sobredosificación

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

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

Tratamiento: En casos de sobredosis aguda se ha observado toxicidad renal reversible, observándose fallo renal en un caso de sobredosis con 16 g. Si está indicado el tratamiento se recomienda el vaciado gástrico mediante inducción del vómito o lavado gástrico, administración de carbón activado y antiácidos que contengan magnesio o calcio con el objeto de disminuir la absorción de ciprofloxacino. El paciente debe ser sometido a una estricta vigilancia recibiendo tanto tratamiento de soporte como tratamiento sintomático. Deberá monitorizarse la función renal. Solo una pequeña cantidad de ciprofloxacino (<10%) se elimina con hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Con el fin de prevenir la cristaluria se debe mantener una adecuada hidratación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: J01MA02

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

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

Espectro de acción:

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

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

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

Sensibilidad:

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

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

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

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

Microorganismo	Prevalencia de la resistencia
Sensibles	
Bacteria Gram-positiva	
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin sensitive)	0 – 14%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 – 17%
<i>Bacillus anthracis</i>	
Bacteria Gram-negativa	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 – 93%
<i>Acinetobacter spp.</i>	14 – 70%
<i>Aeromonas hydrophila</i>	
<i>Brucella melitensis</i>	
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	0 – 82%
<i>Citrobacter freundii</i>	0 – 4%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 – 3%
<i>Enterobacter spp.</i>	3 – 13%
<i>Escherichia coli</i>	2 – 7%
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 – 1%
<i>Klebsiella spp.</i>	2 – 21%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Morganella morganii</i>	1 – 2%

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	5%
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	0 – 10%
<i>Proteus vulgaris</i>	4%
<i>Providencia spp.</i>	4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 – 28%
<i>Salmonella spp.</i>	
<i>Salmonella typhi</i>	0 – 2%
<i>Serratia liquefaciens</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	23%
<i>Shigella spp.</i>	
<i>Vibrio spp.</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
Anaerobios	
<i>Peptococcus spp.</i>	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
<i>Veillonella parvula</i>	
Otros patógenos	
<i>Legionella pneumophila</i>	
Intermedios	
<i>Viridans streptococci</i>	5 – 9%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,8%
Otros patógenos	
<i>Chlamydia spp.</i>	
Resistentes	
Aerobios Gram-positivo	
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin resistant)	48 – 90%
<i>Staphylococcus epidermis</i> (methicillin resistant)	
<i>Enterococcus spp</i>	
Aerobios Gram-negativo	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	
<i>Nocardia asteroides</i>	
Anaerobios	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
Otros patógenos	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	

Resistencias:

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

Pueden producirse resistencias cruzadas entre fluoroquinolonas, y éstas se producen cuando el mecanismo de resistencia es debido a mutaciones a nivel de las girasas bacterianas. Sin embargo

hay que tener en cuenta que una única mutación puede no llegar a producir una resistencia clínica, pero múltiples mutaciones generalmente sí dan lugar a resistencias clínicas de clase. Ciertos mecanismos de resistencia como la impermeabilidad de la membrana y/o la expulsión del antibiótico por un mecanismo activo de bombeo pueden tener un efecto variable en la sensibilidad a fluoroquinolonas, las cuales dependen de las propiedades físico-químicas de cada fluoroquinolona dentro de la clase y de la afinidad de los sistemas de transporte para cada fármaco.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, ciprofloxacino se absorbe en el intestino delgado, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en 60-90 minutos. Tras la administración de dosis únicas de 250 y 500 mg los valores de las concentraciones plasmáticas máximas son de aproximadamente 0,8-2 mg/L y 1,5-2,9 mg/L, respectivamente.

La administración de ciprofloxacino con alimentos retrasa la absorción del fármaco pero no retrasa su biodisponibilidad.

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 70-80%. Los valores de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y del área bajo la curva (AUC) aumentaron en proporción con la dosis.

Los resultados de los estudios farmacocinéticos en pacientes pediátricos con exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociada a *P. Aeruginosa* han demostrado que la dosificación de 20 mg/kg dos veces al día, por vía oral es la recomendada para obtener perfiles concentración/tiempo comparables a los de la población adulta a dosis de 750 mg dos veces al día.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario, de 2-3 L/kg. Dado que la unión a proteínas plasmáticas es baja (20-30%) y que ciprofloxacino se encuentra en general presente en plasma en forma no ionizada, prácticamente la totalidad de la dosis administrada difunde libremente al espacio extravascular. Como resultado de esto las concentraciones de ciprofloxacino en determinados líquidos y tejidos corporales pueden ser marcadamente superiores que las correspondientes por sus concentraciones plasmáticas.

Metabolismo

Se han notificado pequeñas concentraciones de 4 metabolitos. Han sido identificados como desetilenciprofloxacino (M 1), sulfociprofloxacino (M 2), oxociprofloxacino (M 3) y formilciprofloxacino (M 4). M 1, M 2 y M 3 poseen una actividad antibacteriana comparable o inferior al ácido nalidíxico. M 4, en la menor cantidad, es ampliamente equivalente a norfloxacino en su actividad antimicrobiana. Tras la administración oral, estos metabolitos se eliminan en un 11,3% por orina y en un 7,5% por heces.

Eliminación

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

El aclaramiento renal se encuentra entre 3 - 5 ml/min/kg 1/h/kg y el aclaramiento total corporal entre 8 - 10 ml/min/kg. El aclaramiento no renal de ciprofloxacino se debe principalmente al

metabolismo hepático, a la secreción trasluminal a través de la mucosa intestinal y a la excreción biliar.

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

	ORINA	HECES
Ciprofloxacino	44,7	25,0
Metabolitos	11,3	7,5

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Toxicidad: *toxicidad subaguda:* tras la administración oral en perros, se observaron reacciones pseudoalérgicas debido a liberación de histamina. *Toxicidad subcrónica:* tras la administración oral en monos se observó cristaluria y lesión tubular renal en el grupo dosis más elevada. *Toxicidad crónica:* tras administración oral en monos, en el grupo de dosis más elevada, se observaron, en algunos de ellos, cambios en los túbulos renales distales.

Carcinogénesis: Se han descartado posibles efectos carcinogénicos.

Mutagénesis: Ciprofloxacino no presenta riesgo mutagénico.

Fertilidad, embriotoxicidad y desarrollo peri y postnatal: los estudios realizados, permiten descartar cualquier efecto negativo sobre dichos parámetros.

Estudios especiales de tolerancia: *Tolerancia renal:* La cristalización observada en los estudios en animales se produce preferentemente en condiciones de pH que no se dan en el hombre. *Estudios de tolerabilidad articular:* Ciprofloxacino produce lesión en las grandes articulaciones que soportan peso en animales inmaduros. Los estudios con animales maduros (rata, perro) no mostraron lesiones del cartílago. *Estudios para excluir efectos cataractogénicos:* En base a las investigaciones, el tratamiento con ciprofloxacino no representa riesgo de inducción de cataratas. *Estudios de tolerancia retiniana:* El tratamiento con ciprofloxacino no tuvo efecto sobre las estructuras morfológicas de la retina y en hallazgos electroretinográficos.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, almidón de maíz, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, talco, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 400.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Comprimidos: blister PVC-PVDC/Aluminio.

ciprofloxacino cinfa® 250 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases de 8, 10, 16 y 20 comprimidos recubiertos

ciprofloxacino cinfa® 500 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases de 1, 8, 10, 16 y 20 comprimidos recubiertos ranurados

ciprofloxacino cinfa® 750 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases de 8, 10, 16 y 20 comprimidos recubiertos ranurados.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

No requiere instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
C/ Olaz-Chipi, 10, Polígono Industrial Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)- España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ciprofloxacino cinfa® 250 mg comprimidos recubiertos, nº de registro: 62.768.

ciprofloxacino cinfa® 500 mg comprimidos recubiertos, nº de registro: 62.765.

ciprofloxacino cinfa® 750 mg comprimidos recubiertos, nº de registro: 62.766

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 1999

10. FECHA DE REVISIÓN

Septiembre 2002