

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Ciproxina® XR 1000 mg (ciprofloxacino)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto de liberación prolongada
<b>Fortaleza:</b>	1000 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 3 blísteres de PVC/PE/PVDC con 7 comprimidos recubiertos de liberación prolongada cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	BAYER PHARMA AG, LEVERKUSEN, ALEMANIA.
<b>Fabricante, país:</b>	1. BAYER PHARMA AG, LEVERKUSEN, ALEMANIA. Fabricante del granel, acondicionador primario y secundario. 2. BAYER S.A., ILOPANGO SAN SALVADOR, EL SALVADOR. Acondicionador secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-11-140-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	10 de agosto de 2011
<b>Composición:</b>	Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
	Ciprofloxacino 1000,0 mg (eq. a 669,4 mg de clorhidrato de ciprofloxacino monohidratado y 506,0 mg de hidrato de ciprofloxacino micronizado)
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Infecciones agudas de las vías urinarias no complicadas (cistitis aguda) causada por organismos sensibles al Ciprofloxacino.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes (consulte "Lista de excipientes")

Administración concomitante de Ciprofloxacino y tizanidina (consulte "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción")

### Precauciones:

Como ocurre con todos los productos medicinales de este grupo, se ha demostrado que Ciprofloxacino produce, entre animales inmaduros, una artropatía de las articulaciones que soportan el peso. El análisis de los datos conocidos sobre la seguridad de la Ciproxina XR (comprimidos distintos de la formulación de liberación modificada, suspensión y solución para infusión) entre pacientes menores de 18 años, la mayoría de ellos con fibrosis quística, no muestra ninguna evidencia de daño cartilaginoso o articular relacionado con la medicación.

No se aconseja el uso de Ciproxina XR 500 mg en comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada ni de Ciproxina XR 1000 mg en comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada en pacientes menores de 18 años (véase la sección “Niños y adolescentes” en “Información adicional sobre poblaciones especiales”, dentro de la sección “Posología y modo de administración”).

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

#### **Trastornos cardíacos**

Ciproxina está asociado con casos de prolongación del intervalo QT (consulte “Eventos adversos”). Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Ciproxina con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (consulte “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

#### **Hipersensibilidad**

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única (consulte “Eventos adversos”); estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración (consulte “Eventos adversos”). En estos casos debe suspenderse el uso de Ciproxina y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

#### **Aparato gastrointestinal**

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato (consulte “Eventos adversos”). En tales casos, debe suspenderse el uso de Ciproxina e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

#### **Sistema hepatobiliar**

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Ciproxina. En el caso de que se presente algún signo o síntoma de enfermedad hepática (tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación), el tratamiento debe interrumpirse (consulte “Eventos adversos”). Puede haber un aumento pasajero de las transaminasas, fosfatasa alcalina, o ictericia

colestática, especialmente en pacientes con daño hepático anterior, cuando son tratados con Ciproxina (consulte “Eventos adversos”).

#### Sistema musculo esquelético

Ciproxina debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso Ciproxina, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Puede haber inflamación y rotura de tendones incluso varios meses después de interrumpir la terapia con Ciproxina. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides.

Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), se debe consultar a un médico y se interrumpirá el tratamiento con el antibiótico. Se procurará mantener la extremidad afectada en reposo y evitar el ejercicio físico inadecuado (de lo contrario, puede aumentar el riesgo de rotura tendinosa). Ciproxina debe usarse con precaución en los pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con quinolonas.

#### Sistema nervioso

Se sabe que Ciproxina, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Ciproxina solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico (consulte “Eventos adversos”). Si ocurren convulsiones, se deberá interrumpir la administración de Ciproxina.

Es posible que ocurran reacciones psiquiátricas después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Ciproxina. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y a conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado (consulte “Eventos adversos”). Si se presenta depresión, reacciones psicóticas, pensamientos o comportamiento relacionados con el suicidio, se debe interrumpir la administración de Ciproxina e implementar las medidas adecuadas.

En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Ciproxina, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensorimotora que provocaron parestesias, hipoestesis, disestesias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Ciproxina que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad (consulte “Eventos adversos”).

#### Piel y faneras

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Ciproxina deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar) (consulte “Eventos adversos”).

#### Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos

metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, tizanidina, teofilina, metilxantinas, cafeína, y duloxetine, ropinirol, clozapina, olanzapina), agomelatina. La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento (consulte “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

#### Interacción con los análisis

El ciprofloxacino en concentraciones *in vitro* puede interferir con las pruebas de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados negativos falsos en las muestras de pacientes que están actualmente tomando Ciproxina.

#### Efectos indeseables:

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con ciprofloxacino (por vía oral y parenteral) y clasificadas según las categorías de frecuencia del CIOMS III, se enumeran a continuación (en total, n = 51621).

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM informadas con Ciproxina se resumen en la tabla que sigue. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ),  
frecuentes ( $\geq 1/100$ ),  
poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$ ),  
infrecuentes ( $\geq 1/10,000$ ),  
muy infrecuentes ( $< 1/10,000$ ).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para las que no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran como “no conocidas”.

**Tabla 1: Tabla de RAM**

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
Infecciones e infestaciones		Superinfecciones micóticas	Colitis asociada con antibióticos (muy infrecuente con posible desenlace mortal)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Pancitopenia (potencialmente mortal) Mielodepresión	

Grupos por sistema órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
				(potencialmente mortal)	
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción alérgica Edema alérgico/angioedema	Reacción anafiláctica Choque anafiláctico (potencialmente mortal) Reacción similar a la enfermedad del suero	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hiperglicemia Hipoglicemia		
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotora/agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Pesadillas Depresión (que podría potencialmente culminar en conductas autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas, intento de suicidio o suicidio consumado), Alucinaciones	Reacciones psicóticas (que potencialmente podrían culminar en conducta autolesiva, como ideas/pensamientos suicidas e intento de suicidio o suicidio consumado)	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareos Trastornos del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipoestesia Temblores Convulsiones (incluido el estado epiléptico)	Migraña Alteraciones de la coordinación Trastornos del olfato Hiperestesia Hipertensión	Neuropatía periférica y polineuropatía

<b>Grupos por sistema órgano (MedDRA)</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Infrecuentes</b>	<b>Muy infrecuentes</b>	<b>No conocidas</b>
			Vértigo	intracraneal (seudotumor cerebral)	
Trastornos oculares			Alteraciones visuales	Distorsiones visuales de los colores	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Hipoacusia	Deterioro auditivo	
Trastornos cardíacos			Taquicardia		Prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, torsades de pointes*
Trastornos vasculares			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Disnea (incluye el trastorno asmático)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Flatulencia		Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Insuficiencia hepática Ictericia Hepatitis (no infecciosa)	Necrosis hepática (en casos muy infrecuentes progresa a insuficiencia hepática potencialmente mortal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad  Formación de	Petequias Eritema multiforme Eritema	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
			ampollas	<p>nodoso</p> <p>Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente mortal)</p> <p>Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)</p>	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Artralgia	<p>Mialgia</p> <p>Artritis</p> <p>Aumento del tono muscular y calambres</p>	<p>Debilidad muscular</p> <p>Tendinitis</p> <p>Rotura tendinosa (predominantemente del tendón de Aquiles)</p> <p>Exacerbación de los síntomas de miastenia grave</p>	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal	<p>Insuficiencia renal</p> <p>Hematuria</p> <p>Cristaluria</p> <p>Nefritis tubulointersticial</p>		
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		<p>Dolor inespecífico</p> <p>Sensación de malestar</p> <p>Fiebre</p>	<p>Edema</p> <p>Sudoración (hiperhidrosis)</p>	Alteración de la marcha	
Investigaciones		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	<p>Nivel anómalo de protrombina</p> <p>Aumento de la amilasa</p>		Aumento del índice internacional normalizado (INR) (en pacientes tratados con

Grupos por y sistema órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
					antagonistas de la vitamina K)

\* Estos eventos fueron reportados durante el período posterior a la comercialización y se observaron predominantemente entre los pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT (consulte “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Los siguientes eventos adversos tienen una categoría mayor de frecuencia en los subgrupos de pacientes que reciben el tratamiento por vía intravenosa o secuencial (de vía intravenosa a vía oral):

Frecuentes	Vómitos, Aumento pasajero de las transaminasas, Erupción cutánea
Poco frecuentes	Trombocitopenia, trombocitemia, confusión y desorientación, alucinaciones, parestesia y disestesia, convulsiones, vértigo, alteraciones visuales, hipoacusia, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia hepática pasajera, ictericia, insuficiencia renal, edema
Infrecuentes	Pancitopenia, mielodepresión, choque anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del olfato, deterioro auditivo, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, rotura tendinosa

<Se utiliza el término preferido del MedDRA para describir una cierta reacción y sus sinónimos y padecimientos relacionados. La representación de las RAM se basa en la versión 14.0 del MedDRA (excepto para “Superinfecciones micóticas” y “Dolor inespecífico”).>

### Posología y método de administración:

Para uso oral.

Los comprimidos recubiertos de Ciproxina de liberación prolongada se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido. Los comprimidos recubiertos de Ciproxina de liberación prolongada no deben ingerirse rotos, divididos o masticados.

Los comprimidos recubiertos de Ciproxina de liberación prolongada pueden tomarse independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, los comprimidos recubiertos de Ciproxina de liberación prolongada no deben tomarse junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio) (consulte “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Si el paciente no puede tomar comprimidos recubiertos de Ciproxina de liberación prolongada debido a la gravedad de su enfermedad o por otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de Ciprofloxacino. Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.



## Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento:

- 3 días para comprimidos recubiertos de Ciproxina de liberación prolongada de 500 mg en infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias (cistitis aguda)
- 7 - 14 días para comprimidos recubiertos de Ciproxina de liberación prolongada de 1000 mg en infecciones agudas complicadas de las vías urinarias incluyendo la pielonofritis aguda no complicada

## Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Ciproxina 500 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias (cistitis aguda):  
1 x 500 mg una vez al día

## Información adicional sobre poblaciones especiales

### Niños y adolescentes

La seguridad y efectividad de los comprimidos recubiertos de Ciproxina de 500 mg de liberación prolongada, o de comprimidos recubiertos de Ciproxina de 1000 mg de liberación prolongada en pacientes pediátricos y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas. (Consulte "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

### Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de su enfermedad y de su depuración de creatinina (consulte también "*Pacientes con insuficiencia renal y hepática*").

### Pacientes con insuficiencia renal y hepática

#### Pacientes con insuficiencia renal

Ciproxina comprimidos recubiertos de liberación prolongada 500 mg

No se requiere un ajuste de la dosis para aquellos pacientes con insuficiencia renal leve a grave (es decir, cuando la depuración de creatinina es igual o menor a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o cuando la concentración de creatinina sérica es igual o mayor a 2.0 mg/100 ml) incluso para los pacientes en diálisis renal o para los pacientes con insuficiencia hepática.

#### Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

Para aquellos pacientes con depuración de creatinina menor a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o con concentración de creatinina sérica igual o mayor a 2.0 mg/100 ml la dosis diaria máxima debería ser de un comprimido recubierto de Ciproxina de 500 mg de liberación prolongada en los días de diálisis, después de la sesión de diálisis. El uso de comprimidos recubiertos de Ciproxina de 1000 mg de liberación prolongada no se recomienda en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

La dosis diaria máxima debería ser un comprimido recubierto de Ciproxina de 500 mg de liberación prolongada.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática, no se requiere ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Para los pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o con concentración de creatinina sérica entre 1.4 y 1.9 mg/100 ml, no se requiere ningún ajuste de dosis.

Para aquellos pacientes con depuración de creatinina menor a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o con concentración de creatinina sérica igual o mayor a 2.0 mg/100 ml la dosis diaria máxima debería ser de un comprimido recubierto de Ciproxina de 500 mg de liberación prolongada. El uso de comprimidos recubiertos de Ciproxina de 1000 mg de liberación prolongada no se recomienda en esta población de pacientes.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Ciproxina, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (consulte "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Formación de complejos por quelación

La administración simultánea de Ciproxina y de medicamentos conteniendo cationes multivalentes y suplementos minerales (p. ej. calcio, magnesio, aluminio, hierro), fármacos quelantes de fosfatos poliméricos (p. ej. sevelámero, carbonato de lantano), sucralfato o antiácidos y medicamentos altamente amortiguados (p. ej. comprimidos de didanosina), que contienen magnesio, aluminio, o calcio reducen la absorción del ciprofloxacino. Por lo tanto, Ciproxina deberá ser administrado o bien 12 horas antes, o por lo menos 4 horas después de estas preparaciones.

La restricción no se aplica a los antiácidos pertenecientes al grupo de los bloqueadores del receptor de H<sub>2</sub>.

Alimentos y productos lácteos

Debe evitarse la administración concomitante de productos lácteos o de bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio) y Ciproxina, ya que esto puede disminuir la absorción del ciprofloxacino. No obstante, el calcio alimentario no modifica su absorción en grado significativo.

Probenecid

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Ciproxina aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Metoclopramida

La metoclopramida acelera la absorción del ciprofloxacino, lo que reduce el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se ha observado ningún efecto en la biodisponibilidad del ciprofloxacino.

## Omeprazol

La administración concomitante de ciprofloxacino y de medicamentos que contienen omeprazol disminuye ligeramente los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC del ciprofloxacino.

## Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la  $C_{m\acute{a}x}$ : 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del AUC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado (consulte "*Citocromo P450*" en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Ciproxina (consulte "Contraindicaciones").

## Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis (consulte "*Citocromo P450*" en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

## Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

## Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Ciproxina y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Ciproxina en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Ciproxina y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

## Metotrexato

Su administración concomitante con Ciproxina puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría potencialmente aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de presentar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Ciproxina.

## Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de quinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

### Ciclosporina

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

### Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Ciproxina con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (international normalized ratio) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de Ciproxina con un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

### Agentes antidiabéticos orales

Se ha informado de casos de hipoglucemia durante la administración concomitante de Ciproxina con agentes antidiabéticos orales, principalmente sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, glimepirida), aparentemente por intensificación de la acción del agente antidiabético oral (consulte “Eventos adversos”).

### Duloxetina

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede resultar en un aumento de los valores del AUC y la  $C_{máx}$  de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante (consulte “*Citocromo P450*” en la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

### Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la  $C_{máx}$  y el AUC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente. Durante la administración concomitante con Ciproxina y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol (consulte “*Citocromo P450*” en la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

### Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

### Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Ciproxina (consulte “*Citocromo P450*” en la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

## Sildenafil

La  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Ciproxina en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

## Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante (ver 'Citocromo P450' en la sección 'Advertencias y precauciones especiales de empleo').

## Zolpidem

La administración concomitante de ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Los datos, que están disponibles a partir del uso de ciprofloxacino en mujeres embarazadas, no indican malformaciones ni toxicidad fetal o neonatal. Los estudios con animales no indican toxicidad reproductiva. Sobre la base de estudios con animales, no puede descartarse que el medicamento podría dañar el cartílago articular del organismo inmaduro de un feto (consulte "Datos preclínicos sobre seguridad"), por lo tanto, no se recomienda el uso de Ciproxina durante el embarazo.

En estudios con animales no se ha detectado ningún indicio de efectos teratogénicos (malformaciones) (consulte "Datos preclínicos sobre seguridad").

### **Lactancia**

El ciprofloxacino se excreta en la leche materna. Debido al riesgo potencial de daño articular, no se recomienda el uso de Ciproxina durante la lactancia (consulte "Datos preclínicos sobre seguridad").

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Las fluoroquinolonas, entre ellas el Ciprofloxacino, pueden deteriorar la capacidad del paciente para operar maquinarias o conducir vehículos, debido a las reacciones del SNC (consulte "Eventos adversos"). Esto ocurre especialmente si el medicamento se combina con alcohol.

### **Sobredosis:**

Se han informado algunos casos de nefrotoxicidad reversible tras una sobredosis excesiva aguda por vía oral.

Además de las medidas de emergencia habituales, se recomienda vigilar la función renal, incluido el pH urinario, y acidificar, si fuera necesario, para prevenir la cristaluria. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados. Los antiácidos que contienen calcio y magnesio pueden reducir la absorción del ciprofloxacino en casos de sobredosis.

Solo se elimina una pequeña cantidad de ciprofloxacino (< 10%) por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

## Mecanismo de acción

El Ciprofloxacino posee actividad *in vitro* frente a una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. La acción bactericida de Ciprofloxacino obedece a la inhibición de las topoisomerasas bacteriana de tipo II (ADN girasa y topoisomerasa i.v.), que se necesitan para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN.

## Mecanismo de resistencia

La resistencia *in vitro* al Ciprofloxacino se debe con frecuencia a las mutaciones en su sitio de acción en las topoisomerasas bacterianas y la girasa del ADN, lo que ocurre en varias etapas. Las mutaciones únicas pueden reducir la sensibilidad, en lugar de producir resistencia clínica, pero las mutaciones múltiples dan lugar, por lo común, a resistencia clínica al Ciprofloxacino y a resistencia cruzada entre el grupo de las quinolonas.

Los mecanismos de resistencia que desactivan otros antibióticos, tales como las barreras impermeables (frecuente en *Pseudomonas aeruginosa*) y los mecanismos de eflujo pueden afectar la susceptibilidad al ciprofloxacino. Se ha informado resistencia mediada por plásmidos y codificada por el gen *qnr*. Los mecanismos de resistencia que inactivan las penicilinas, las cefalosporinas, los aminoglucósidos, los macrólidos y las tetraciclinas pueden no intervenir en la actividad antibacteriana del Ciprofloxacino y no hay ninguna resistencia cruzada entre Ciprofloxacino y otros grupos de antimicrobianos. Los microorganismos resistentes a estos medicamentos pueden ser sensibles al ciprofloxacino.

La concentración bactericida mínima (CBM) no suele exceder la concentración mínima inhibitoria (CMI) en más del doble.

## Susceptibilidad in vitro al ciprofloxacino

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar según la región geográfica y el tiempo para determinadas especies, por lo que se aconseja disponer de la información local sobre resistencias, sobre todo cuando se tratan infecciones graves. Cuando resulte necesario, se solicitará el consejo del experto si la prevalencia local de la resistencia es tal que se duda de la utilidad del preparado, al menos, frente a determinados tipos de infección.

## **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

### Absorción

#### Generalidades

Los comprimidos recubiertos con película de liberación modificada de Ciprofloxacino se han formulado para liberar el principio activo más despacio que los comprimidos de liberación inmediata. Aproximadamente el 35% de la dosis está contenido en un componente de liberación inmediata y el 65% restante, en una matriz de liberación diferida. Los comprimidos recubiertos con película de liberación modificada de Ciprofloxacino se han diseñado para liberar toda la dosis antes de que el comprimido alcance la región distal del intestino delgado.

La farmacocinética de Ciprofloxacino en comprimidos recubiertos con película de liberación modificada no se altera si se coadministran con los alimentos.

#### Ciproxina XR 500 mg en comprimidos recubiertos con película de liberación modificada

El Ciprofloxacino se absorbe de forma rápida y casi completa tras la administración oral de los comprimidos recubiertos con película de liberación modificada de 500 mg de ciprofloxacino. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) llega a 7.24 mg\*h/l (media geométrica) cuando se administra una sola dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas, de 1.42 mg/l (media geométrica) se alcanzan entre 1 y 4 horas después de la dosificación

## Distribución

El Ciprofloxacino se fija poco (20-30%) a las proteínas y, en el plasma, se encuentra fundamentalmente en forma no ionizada. El Ciprofloxacino difunde libremente al espacio extravascular. El gran volumen estacionario de distribución, de 2-3 l/kg de peso corporal, pone de manifiesto que Ciprofloxacino penetra en los tejidos y alcanza concentraciones que exceden claramente los valores séricos correspondientes.

En un estudio de administración de dosis únicas a sujetos sanos se ha probado que Ciprofloxacino penetra en el tejido prostático cuando se administra 1000 mg de Ciproxina XR. Las concentraciones medias de Ciprofloxacino excedieron de 4 µg/g 1 y 3 horas después de su administración.

## Metabolismo

Se han notificado pequeñas concentraciones de cuatro metabolitos, identificados como desetilenciprofloxacino (M 1), sulfociprofloxacino (M 2), oxociprofloxacino (M 3) y formilciprofloxacino (M 4). M 1 a M 3 ejercen una actividad antimicrobiana *in vitro* comparable o menor que la del ácido nalidíxico. M 4, el menos cuantioso, muestra una actividad antimicrobiana *in vitro* prácticamente idéntica a la del norfloxacino.

## Eliminación

El Ciprofloxacino se elimina fundamentalmente intacto por los riñones y, en menor medida, por vía extrarrenal.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

**No procede.**

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2017.