

PROYECTO DE PROSPECTO

Septicide 100 – 250 – 500 – 750 **Ciprofloxacino 100 – 250 – 500 – 750 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Septicide 100: cada Comprimido Recubierto contiene: Ciprofloxacino (como Ciprofloxacino Clorhidrato Monohidrato) 100 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Lactosa, Povidona, Estearato de Magnesio, Talco, Methocel E-15, Ethocel 50, Polietilenglicol, Dióxido de Titanio.

Septicide 250: cada Comprimido Recubierto contiene: Ciprofloxacino (como Ciprofloxacino Clorhidrato Monohidrato) 250 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada, Lactosa, Anhídrido Silícico Coloidal, Talco, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Azul Brillante F.C.F., Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

Septicide 500: cada Comprimido Recubierto contiene: Ciprofloxacino (como Ciprofloxacino Clorhidrato Monohidrato) 500 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada, Lactosa, Anhídrido Silícico Coloidal, Talco, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Septicide 750: cada Comprimido Recubierto contiene: Ciprofloxacino (como Ciprofloxacino Clorhidrato Monohidrato) 750 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada, Lactosa, Anhídrido Silícico Coloidal, Talco, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

(*1) Opadry II YS-30-18056 White contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear contiene: Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico para uso sistémico, quinolona antibacteriana, fluoroquinolonas.
Código ATC: J01MA02.

INDICACIONES

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado. Por lo tanto se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antes de prescribir Ciprofloxacino. El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que

1

se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la “Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina” (Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>).

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

Debido a que se han reportado reacciones adversas serias asociadas al uso de quinolonas se debe establecer claramente la relación riesgo - beneficio para cada indicación, particularmente cuando hubieran opciones terapéuticas alternativas.

Ciprofloxacino está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

Adultos

- Infecciones de las vías respiratorias bajas causadas por bacterias gramnegativas: exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica). En estos casos Ciprofloxacino solo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones, infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística o en la bronquiectasia, neumonía.
- Otitis media supurativa crónica.
- Otitis maligna externa.
- Exacerbación aguda de sinusitis crónica, especialmente si ésta es causada por bacterias gramnegativas.
- Infecciones de las vías urinarias: cistitis aguda no complicada. En estos casos Ciprofloxacino solo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones, pielonefritis aguda, infecciones del tracto urinario complicadas, prostatitis bacteriana.
- Infecciones del tracto genital: uretritis y cervicitis gonocócicas causadas por *Neisseria gonorrhoeae* sensible, orquiepididimitis incluyendo casos causados por *Neisseria gonorrhoeae*, enfermedad inflamatoria pélvica incluyendo casos causados por *Neisseria gonorrhoeae*.
- En las infecciones del tracto genital anteriores, cuando se sospecha o se sabe que son causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, es particularmente importante obtener información local sobre la prevalencia de la resistencia a Ciprofloxacino y confirmar la sensibilidad en base a las pruebas de laboratorio.
- Infecciones del tracto gastrointestinal (por ejemplo, diarrea del viajero).
- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por bacterias gramnegativas.
- Infecciones osteoarticulares.
- Tratamiento de pacientes neutropénicos febriles que se sospecha a causa de una infección bacteriana.
- Profilaxis de infecciones en pacientes con neutropenia.
- Profilaxis de infecciones invasivas causadas por *Neisseria meningitidis*.
- Carbunco por inhalación (profilaxis post-exposición y tratamiento curativo).

Niños y adolescentes

- Infecciones broncopulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.
- Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis aguda.

2

- Carbuco 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 (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Poblaciones especiales”).

El tratamiento debe iniciarlo únicamente un médico con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística y/o de las infecciones graves en niños y adolescentes.

Tanto en adultos como en niños y adolescentes Ciprofloxacino debe usarse sólo para tratar o prevenir las infecciones en donde se ha probado o se sospecha que son causadas por bacterias susceptibles, con el objetivo de reducir el desarrollo de bacterias resistentes a este antibiótico y mantener la efectividad de Ciprofloxacino.

Deben realizarse pruebas de cultivo y sensibilidad adecuadas antes del tratamiento para aislar e identificar los organismos causantes de la infección y determinar su susceptibilidad a Ciprofloxacino. Se deberá modificar la terapia antibacteriana en función de la información obtenida en las pruebas de cultivo y sensibilidad. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Al igual que con otras drogas, algunos aislados de *Pseudomonas aeruginosa* pueden desarrollar resistencia durante el tratamiento con Ciprofloxacino. Las pruebas de cultivo y sensibilidad realizadas periódicamente durante la terapia proporcionarán información no sólo sobre el efecto terapéutico del agente antimicrobiano sino también sobre la posible aparición de resistencia bacteriana.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Ciprofloxacino es una fluoroquinolona sintética de amplio espectro. La acción bactericida de Ciprofloxacino proviene de la inhibición de la enzima topoisomerasa II (ADN girasa) y topoisomerasa IV (ambas son topoisomerasas del tipo II), las cuales son requeridas para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

El mecanismo de acción de las quinolonas, incluyendo Ciprofloxacino, es diferente al de otros agentes antimicrobacterianos tales como beta-lactámicos, macrólidos, tetraciclinas, o aminoglucósidos; por lo tanto, los microorganismos resistentes a estos antibióticos pueden ser sensibles a Ciprofloxacino. Estudios in vitro han demostrado que se presenta frecuentemente una actividad aditiva cuando Ciprofloxacino se combina con otros agentes antimicrobacterianos, tales como beta-lactámicos, aminoglucósidos, clindamicina o metronidazol.

Relación farmacocinética / farmacodinamia

La eficacia depende principalmente de la relación entre la concentración máxima en suero (C_{máx}) y la concentración inhibitoria mínima (CIM) de Ciprofloxacino para un patógeno bacteriano y la relación entre el área bajo la curva (ABC) y la CIM.

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 las enzimas ADN girasa y topoisomerasa IV. El grado de resistencia cruzada entre Ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas es variable. Aunque puede ocurrir que las mutaciones únicas no produzcan resistencia clínica, por lo general, sí lo hacen las mutaciones múltiples a todos los principios activos de la clase.

La impermeabilidad y/o la resistencia por un mecanismo de bombeo de eflujo del principio activo pueden tener un efecto variable en la sensibilidad a las fluoroquinolonas, las cuales dependen de las propiedades fisicoquímicas de cada principio 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 *in vivo*. Los mecanismos de resistencia que desactivan otros antibióticos, como las barreras de penetración (frecuentes en *Pseudomonas aeruginosa*) y los mecanismos de eflujo pueden afectar la sensibilidad a Ciprofloxacino.

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

Espectro de acción antibacteriana

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es aconsejable una información local sobre resistencias, especialmente cuando se trate de infecciones graves. Según las necesidades, se debe pedir asesoramiento de los expertos cuando la prevalencia de resistencias locales sea tal que resulte cuestionable la utilidad del agente, al menos en algunos de los tipos de infecciones.

Especies frecuentemente sensibles

Microorganismos aerobios grampositivos

Bacillus anthracis (1)

Microorganismos aerobios gramnegativos

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae (*)

Legionella spp.

Moraxella catarrhalis (*)

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

Salmonella spp. (*)

Shigella spp. (*)

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Microorganismos anaerobios

Mobiluncus

Otros microorganismos

Chlamydia trachomatis (**)

Chlamydia pneumoniae (**)

Mycoplasma hominis (**)

Mycoplasma pneumoniae (**)

Especies en las que la resistencia adquirida puede constituir un problema

Microorganismos aerobios grampositivos

Enterococcus faecalis (**)

Staphylococcus spp. *(2)

Microorganismos aerobios gramnegativos

Acinetobacter baumannii (***)

Burkholderia cepacia (*) (***)

Campylobacter spp. (*) (***)

Citrobacter freundii (*)

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae (*)

Escherichia coli (*)

Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae (*)
Morganella morganii (*)
Neisseria gonorrhoeae (*)
Proteus mirabilis (*)
Proteus vulgaris (*)
Providencia spp.
Pseudomonas aeruginosa (*)
Pseudomonas fluorescens
Serratia marcescens (*)

Microorganismos anaerobios

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

Microorganismos con resistencia intrínseca

Microorganismos aerobios grampositivos

Actinomyces
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes

Microorganismos aerobios gramnegativos

Stenotrophomonas maltophilia

Microorganismos anaerobios

Excepto los listados arriba

Otros microorganismos

Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum

(*) Se ha demostrado la eficacia clínica en cepas sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas.

(**) Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos.

(***) Tasa de resistencia $\geq 50\%$ en algunos países de la Unión Europea.

(1) Los estudios se han realizado en animales infectados experimentalmente por inhalación de esporas de *Bacillus anthracis*; estos estudios revelan que el tratamiento con antibióticos, iniciado poco después de la exposición, evita la aparición de la enfermedad si el tratamiento se aplica hasta la disminución del número de esporas en el organismo por debajo de la dosis infecciosa. El uso recomendado en sujetos humanos se basa principalmente en la sensibilidad in-vitro y en datos de experimentación en animales conjuntamente con datos en humanos limitados. Un tratamiento con Ciprofloxacino oral administrado en adultos con una dosis de 500 mg dos veces al día durante dos meses, se considera igual de eficaz. En lo que respecta al tratamiento del carbunco, se debe remitir al médico a cargo del tratamiento, los documentos de consenso nacionales o internacionales.

(2) *S. aureus* resistentes a la meticilina expresan muy comúnmente co-resistencias a las fluoroquinolonas. El índice de resistencia a la meticilina es de aproximadamente del 20 al 50% en todas las especies de estafilococos y normalmente es mayor en aislados hospitalarios. Esta lista es orientativa. La resistencia y la susceptibilidad de los gérmenes implicados varían continuamente. Por lo cual, se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET-Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir Ciprofloxacino.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de dosis únicas de 250 mg, 500 mg y 750 mg de Ciprofloxacino comprimidos, se absorbe rápida y ampliamente, principalmente en intestino delgado. La concentración plasmática máxima se obtiene a los 60-120 minutos después de la administración oral.

Las dosis únicas de 100 a 750 mg producen concentraciones séricas máximas dependientes de la dosis (C_{máx}), entre 0,56 y 3,7 mg/l. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 70% - 80%.

Con dosis de hasta 1000 mg de Ciprofloxacino, la concentración plasmática se incrementa proporcionalmente con la dosis. Se ha demostrado que una dosis de 500 mg por vía oral, administrada cada 12 horas, produce un área bajo la curva (ABC) equivalente a la producida por una perfusión intravenosa de 400 mg de Ciprofloxacino administrada durante 60 minutos, cada 12 horas.

La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta sustancialmente la biodisponibilidad global del fármaco y retrasa ligeramente su absorción.

Distribución

La unión de Ciprofloxacino a las proteínas plasmáticas es baja (20-30%). Se distribuye ampliamente en todos los tejidos alcanzando allí concentraciones superiores a las séricas.

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 pulmón (líquido epitelial, macrófagos alveolares, tejido de biopsia), los senos paranasales, las lesiones inflamadas (líquido de ampollas de cantaridina) y las vías urinarias (orina, próstata, endometrio), en que se alcanzan concentraciones totales superiores a las concentraciones plasmáticas.

Biotransformación

Alrededor del 15% de la dosis oral administrada sufre biotransformación a cuatro metabolitos que son eliminados en la orina y que poseen menor actividad antimicrobiana que la droga madre. 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. Los principales metabolitos son la oxociprofloxacino y la sulfociprofloxacino, cada uno representa aproximadamente un 3-8% de la dosis total.

Es sabido que Ciprofloxacino puede ser un inhibidor moderado de las iso-enzimas CYP1A2.

Eliminación

Ciprofloxacino se excreta ampliamente y sin modificar por vía renal y, en menor grado, por vía fecal. En sujetos con la función renal normal la vida media de eliminación del suero es de aproximadamente 4 - 7 horas.

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 la vida media 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.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos son limitados.

La C_{máx} y el ABC no varían con la edad (a partir de un año). No se observa ningún incremento considerable de la C_{máx} y del ABC con la administración de varias dosis (10 mg/kg, tres veces al día).

En niños con sepsis grave, la C_{máx} es 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 ABC son 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 vida media prevista en los niños es aproximadamente de 4 a 5 horas.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología se deberá determinar según la indicación, la gravedad y el lugar de infección, la sensibilidad del microorganismo a Ciprofloxacino, la función renal del paciente y al peso corporal en los niños y adolescentes.

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

El tratamiento de las infecciones debidas a ciertas bacterias (por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Staphylococco*) puede requerir dosis más elevadas de Ciprofloxacino y la coadministración de otros agentes antibacterianos apropiados.

El tratamiento de algunas infecciones (por ejemplo enfermedad inflamatoria pélvica, infecciones intraabdominales, infecciones en pacientes con neutropenia e infecciones de la piel y tejidos blandos) puede requerir la administración concomitante de otros agentes antibacterianos adecuados, dependiendo de los patógenos involucrados.

Adultos

Esquema posológico orientativo:

Tipo de infección		Dosis diaria	Duración total del tratamiento (incluyendo potencialmente un tratamiento inicial parenteral con Ciprofloxacino)
Infecciones de las vías respiratorias bajas		500 mg a 750 mg, dos veces al día	7 a 14 días
Infecciones de las vías respiratorias altas	Exacerbación aguda de una sinusitis crónica	500 mg a 750 mg, dos veces al día	7 a 14 días
	Otitis media supurativa crónica	500 mg a 750 mg dos veces al día	7 a 14 días
	Otitis maligna externa	750 mg, dos veces al día	28 días, hasta 3 meses

7

Infecciones de las vías urinarias	Cistitis no complicadas	250 mg a 500 mg, dos veces al día	3 días
	En mujeres pre-menopáusicas, se puede utilizar una dosis única de 500 mg		
	Cistitis complicada, pielonefritis no complicada	500 mg, dos veces al día	7 días
	Pielonefritis complicada	500 mg-750 mg, dos veces al día	Al menos 10 días; puede continuarse más de 21 días en algunos casos específicos (por ejemplo, abscesos)
	Prostatitis bacteriana	500 mg a 750 mg, dos veces al día	2 a 4 semanas (aguda), 4 a 6 semanas (crónica)
Infecciones del tracto genital	Uretritis y cervicitis gonocócicas	500 mg, como dosis única	1 día (dosis única)
	Orquiepididimitis y enfermedad inflamatoria pélvica	500 mg a 750 mg, dos veces al día	Al menos 14 días
Infecciones gastrointestinales e infecciones intraabdominales	Diarrea causada por patógenos bacterianos, incluyendo <i>Shigella spp.</i> distintas de <i>Shigella dysenteriae</i> de tipo 1 y tratamiento empírico de la diarrea del viajero grave	500 mg, dos veces al día	1 día
	Diarrea causada por <i>Shigella dysenteriae</i> de tipo 1	500 mg, dos veces al día	5 días
	Diarrea causada por <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg, dos veces al día	3 días
	Fiebre tifoidea	500 mg, dos veces al día	7 días

	Infecciones intraabdominales causadas por bacterias gramnegativas	500 mg a 750 mg, dos veces al día	5 a 14 días
	Infecciones de la piel y tejidos blandos	500 mg a 750 mg, dos veces al día	7 a 14 días
	Infecciones de huesos y articulaciones	500 mg a 750 mg, dos veces al día	Máximo de 3 meses
	Tratamiento o profilaxis de las infecciones en pacientes con neutropenia (debe coadministrarse un agente antibacteriano adecuado según las recomendaciones oficiales)	500 mg a 750 mg, dos veces al día	El tratamiento debe continuarse durante toda la duración de la neutropenia
	Profilaxis de infecciones invasivas por <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg, como dosis única	1 día (dosis única)
	Carbunco por inhalación, profilaxis después de la exposición y tratamiento curativo para las personas que puedan recibir tratamiento oral, cuando sea clínicamente adecuado. La administración del fármaco debe empezar tan pronto se sospeche o confirme la exposición	500 mg, como dosis única	60 días desde la confirmación de la exposición a <i>Bacillus anthracis</i>

Conversión de dosis intravenosa a oral en adultos

Los pacientes cuyo tratamiento se inicia con Ciprofloxacino por vía intravenosa pueden cambiar el tratamiento a Ciprofloxacino por vía oral cuando esté clínicamente indicado, a discreción del médico como se indica en la siguiente tabla:

Ciprofloxacino: dosis vía endovenosa	Ciprofloxacino: dosis vía oral
200 mg cada 12 horas	250 mg cada 12 horas
400 mg cada 12 horas	500 mg cada 12 horas
400 mg cada 8 horas	750 mg cada 12 horas

Niños y adolescentes

Tipo de infección	Dosis diaria	Duración
Fibrosis quística	20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, con un máximo de 750 mg por dosis	10 a 14 días
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	10 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, con un máximo de 750 mg	10 a 21 días

	por dosis	
Ántrax inhalatorio post-exposición (1)	10 mg/kg de peso corporal a 15 mg/kg de peso corporal, dos veces al día, con un máximo de 500 mg por dosis	60 días desde la confirmación de la exposición a <i>Bacillus anthracis</i>
Otras infecciones graves	20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, con un máximo de 750 mg por dosis	Según el tipo de infección

(1) Se debe comenzar la administración del medicamento tan pronto como sea posible después de una exposición sospechosa o confirmada.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. A continuación se presentan las dosis iniciales y de mantenimiento sugeridas en pacientes adultos con alteración de la función renal.

Clearance de creatinina (ml / min / 1,73 m ²)	Creatinina sérica (micromol / l)	Dosis
> 60	< 124	Dosis usual
30-60	124 a 168	250-500 mg cada 12 horas
<30	>169	250-500 mg cada 24 horas
Pacientes en hemodiálisis	>169	250-500 mg cada 24 horas (después de la diálisis)
Pacientes en diálisis peritoneal	>169	250-500 mg cada 24 horas

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No se precisa ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia de la función hepática.

Pacientes de edad avanzada

Dado que esta población de pacientes es más propensa a sufrir deterioro de la función renal y que Ciprofloxacino se excreta principalmente a nivel renal, se deberá proceder con precaución al momento de seleccionar la dosis inicial. La misma será seleccionada en función de la gravedad de su infección y del *clearance* de creatinina del paciente.

Modo de administración

Los comprimidos deben ingerirse con suficiente líquido. No se deben tomar junto con productos lácteos (como leche, yogurt) o jugos de frutas fortificados con minerales (como jugo de naranja fortificado con calcio). Pueden tomarse independientemente de las comidas. Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez.

Septicide debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de fármacos y suplementos minerales que contienen cationes multivalentes (por ejemplo, calcio, magnesio, aluminio, hierro), fijadores del fosfato polimérico (por ejemplo, sevelamer), sucralfato o antiácidos, y fármacos muy tamponados (por ejemplo, comprimidos de didanosina) que contienen magnesio, aluminio o calcio.

En los casos graves o si el paciente no puede tomar comprimidos (por ejemplo, pacientes en nutrición entérica), se recomienda comenzar el tratamiento con Ciprofloxacino intravenoso, hasta que el cambio a la administración por vía oral sea posible.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad a Ciprofloxacino, a cualquiera de los componentes de la formulación o a otras quinolonas. Embarazo. Mujeres en período de lactancia, excepto interrupción de la misma. Pacientes con antecedentes de problemas de los tendones relacionados con la administración de fluoroquinolonas. Pacientes tratados con tizanidina. Pacientes con epilepsia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Las quinolonas se han asociado a reacciones adversas serias de larga duración (meses o años), que pueden ser incapacitantes y potencialmente irreversibles y que pueden afectar varios sistemas simultáneamente (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y de los sentidos). El uso de Septicide se debe evitar en pacientes que hayan experimentado reacciones adversas graves previamente con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas. El tratamiento de estos pacientes con Septicide solo debe iniciarse en ausencia de opciones de tratamiento alternativas y después de una cuidadosa evaluación del riesgo / beneficio.

Ante la presencia de los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa seria, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento.

Algunos estudios epidemiológicos informan un aumento del riesgo de aneurisma aórtico y disección después del tratamiento con fluoroquinolonas, en particular en la población de mayor edad. Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una cuidadosa evaluación del riesgo / beneficio y después de consideración de otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares positivos de aneurisma, o en pacientes con diagnóstico de aneurisma aórtico y/o disección aórtica pre-existentes o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan al aneurisma aórtico y disección (por ejemplo, síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers - Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, hipertensión y aterosclerosis). En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se indicará a los pacientes que consulten de inmediato a un servicio de urgencias.

Se debe indicar a los pacientes que:

- Se deben utilizar antibióticos solamente con la prescripción de un médico u odontólogo.
- No se automediquen ni ofrezcan antibióticos a otras personas.
- Cumplan con el tratamiento según lo indicado, respetando la dosis, horarios de la toma y tiempo de tratamiento.
- No debe prolongar ni interrumpir el tratamiento salvo que el profesional se lo indique.
- No utilice antibióticos que le hayan sobrado o que le hayan sobrado a otros.
- Debe lavarse frecuentemente las manos con agua y jabón.
- Debe mantener su calendario de vacunación al día.

Infecciones graves e infecciones mixtas con patógenos grampositivos y anaerobios

La monoterapia con Ciprofloxacino no es adecuada 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*)

11

Ciprofloxacino no se recomienda para el tratamiento de las infecciones estreptocócicas debido a su insuficiente eficacia.

Infecciones del tracto genital

La orquiepididimitis y las enfermedades inflamatorias pélvicas pueden ser causadas por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. Ciprofloxacino debe administrarse concomitantemente con otros agentes antibacterianos adecuados, a menos que pueda excluirse *Neisseria gonorrhoeae* resistente a Ciprofloxacino. Si no se obtiene una mejoría clínica después de tres días de tratamiento, debe replantearse el tratamiento.

Infecciones intrabdominales

Los datos sobre la eficacia de Ciprofloxacino en el tratamiento de las infecciones intraabdominales posquirúrgicas 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 deben consultar los documentos de consenso nacionales y/o internacionales sobre el tratamiento del carbunco.

Reacciones de hipersensibilidad

En pacientes que se hallaban recibiendo tratamiento con fluoroquinolonas se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis y reacciones anafilácticas, ocasionalmente fatales, aún luego de la primera dosis. Estas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de la conciencia, sensación de hormigueo, edema facial o faríngeo, disnea, urticaria o prurito. Sólo unos pocos pacientes presentaban antecedentes de reacciones de hipersensibilidad. Si se produce una reacción de este tipo, Ciprofloxacina debe interrumpirse y se precisa un tratamiento adecuado que puede llegar a requerir adrenalina u otras medidas de reanimación incluyendo oxígeno, fluidos intravenosos, corticoides intravenosos y asistencia respiratoria.

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 pre-existentes. 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.

Trastornos oculares

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

Tendinitis y ruptura de tendón

Por lo general, Ciprofloxacino no debe administrarse en pacientes con antecedentes de enfermedad o trastorno tendinoso relacionado con el tratamiento con quinolonas. No obstante, en casos puntuales, después de la comprobación microbiológica del microorganismo causante

y de la evaluación de la relación beneficio / riesgo, Ciprofloxacino puede indicarse 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.

La tendinitis y rotura de tendón (especialmente, pero no limitado al tendón de Aquiles), algunas veces bilateral, pueden ocurrir tan pronto como 48 horas después de comenzar el tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas e incluso hasta varios meses después de la interrupción del tratamiento. El riesgo de tendinitis y rotura del tendón aumenta en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos y pacientes tratados con corticosteroides al mismo tiempo. Por lo tanto, el uso concomitante de corticosteroides debe ser evitado. Ante el primer signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), el tratamiento con **Septicide** debe suspenderse.

Se deben tratar de manera apropiada (por ejemplo, inmovilización) las extremidades afectadas. No se deben utilizar corticosteroides si se presentan signos de tendinopatía.

Exacerbación de la miastenia gravis

Las fluoroquinolonas, incluyendo Ciprofloxacino pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia *gravis* debido a su actividad bloqueante neuromuscular. Por lo tanto, Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes que padezcan o tengan antecedentes de haber padecido esta patología.

Fotosensibilidad / fototoxicidad

En algunos pacientes que se hallaban recibiendo drogas pertenecientes a la familia de las fluoroquinolonas, incluyendo Ciprofloxacino, se han observado reacciones de fotosensibilidad y/o fototoxicidad moderadas a severas (como ardor, eritema, exudación, presencia de vesículas o ampollas y/o edema) por exposición directa a la luz solar. Se debe aconsejar a los pacientes en tratamiento con Ciprofloxacino que eviten la exposición prolongada a la luz solar o a la radiación ultravioleta durante el tratamiento.

Efectos a nivel del sistema nervioso central (SNC)

Se ha asociado el uso de fluoroquinolonas, incluido Ciprofloxacino, con un aumento del riesgo de efectos a nivel del sistema nervioso central (SNC) incluyendo: convulsiones, incremento de la presión endocraneana y psicosis tóxica. Las fluoroquinolonas también pueden ejercer estimulación del SNC provocando temblor, inquietud, confusión, alucinaciones, ansiedad, turbación, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio y, rara vez, ideación suicida. Estas reacciones pueden observarse incluso después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes bajo tratamiento con Ciprofloxacino, el tratamiento debe ser discontinuado y se deberán adoptar medidas apropiadas. Ciprofloxacino puede gatillar una crisis epiléptica y disminuir el umbral convulsivo, por lo cual deberá usarse con precaución en pacientes epilépticos o en aquellos con desórdenes confirmados o presuntos del SNC que puedan disminuir el umbral convulsivo o predisponer a convulsiones, como arterioesclerosis cerebral severa, antecedentes de convulsiones, reducción del flujo sanguíneo cerebral, alteración de la estructura cerebral, antecedentes de accidente cerebrovascular.

Se han notificado casos de estado epiléptico. Se debe discontinuar el tratamiento con **Septicide** en caso de presentar convulsiones.

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de Ciprofloxacino, principalmente alteración en la atención, deterioro de la memoria, delirio, nerviosismo, agitación y desorientación. En casos raros, la depresión o la psicosis pueden progresar a pensamientos o ideas suicidas llegando a producir intentos de suicidio o suicidios. 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. Los síntomas pueden aparecer poco después del inicio del tratamiento con Ciprofloxacino y pueden ser irreversibles en algunos pacientes.

Los pacientes en tratamiento con **Septicide** deben advertir a su médico si presentan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y/o debilidad o cualquier otra alteración sensitiva como disminución de la sensibilidad al tacto, temperatura, posición vibración y/o disminución de la fuerza muscular, para prevenir el desarrollo de una condición irreversible.

Trastornos cardíacos

El tratamiento con fluoroquinolonas, incluyendo Ciprofloxacino, se ha asociado a prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, y en algunos casos desarrollo de arritmias.

Debe tenerse precaución cuando se emplea Ciprofloxacino en pacientes con intervalo QT prolongado en el electrocardiograma o con factores de riesgo que predispongan a prolongación del QT como síndrome congénito de prolongación del intervalo QT, desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo, hipopotasemia o hipomagnesemia), patología cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia), uso concomitante de medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de clase IA como quinidina, procainamida, o clase III como amiodarona, sotalol, antidepresivos tricíclicos, macrólidos y antipsicóticos).

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser también más susceptibles a alteraciones inducidas por medicamentos que prolongan el intervalo QT. Por consiguiente, debe tenerse precaución cuando se emplean fluoroquinolonas, incluyendo Ciprofloxacino, en este tipo de poblaciones.

Disglucemia

Al igual que con otras quinolonas, se han notificado alteraciones en la glucosa en sangre, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia, generalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con un agente hipoglucémico oral (por ejemplo, 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 suspender inmediatamente el tratamiento con Ciprofloxacino e iniciar un tratamiento adecuado inmediato. En esta situación están contraindicados los medicamentos antiperistálticos.

Con casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo Ciprofloxacino, y con una severidad desde leve a severa, se han reportado casos de colitis pseudomembranosa. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora colónica normal favoreciendo el desarrollo de *Clostridium difficile*.

Asimismo, *Clostridium difficile* puede producir dos toxinas (A y B), las cuales contribuyen al desarrollo de colitis pseudomembranosa e incrementan la morbi-mortalidad de la misma. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea en forma posterior a la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o confirma el diagnóstico de colitis pseudomembranosa debe suspenderse el tratamiento con Ciprofloxacino. En casos moderados a severos se debe considerar la adminis-

tración de líquidos, la suplementación con electrolitos y el tratamiento con un agente antibacteriano efectivo contra *Clostridium difficile*.

Sistema renal y urinario

Se han descrito casos de cristaluria relacionados con el uso de Ciprofloxacino. Los pacientes que reciben Ciprofloxacino deben tener una hidratación adecuada para evitar la formación de orina altamente concentrada y debe evitarse la alcalinización excesiva de la orina.

Sistema hepatobiliar

Se han descrito casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática con riesgo de muerte con Ciprofloxacino. Ante la aparición de cualquier signo y síntoma de hepatitis (como anorexia, ictericia, coluria, prurito o dolor abdominal) se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Ciprofloxacino.

Puede observarse un incremento temporal de las transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina o ictericia colestásica, especialmente en pacientes con daño hepático previo al inicio del tratamiento con Ciprofloxacino.

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.

Desarrollo de resistencia bacteriana

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

Citocromo P450

Ciprofloxacino inhibe el CYP1A2 y, por lo tanto, puede causar un aumento de la concentración sérica de fármacos que se metabolizan por esta vía, cuando se administran concomitantemente (por ejemplo, teofilina, clozapina, ropirinol, tizanidina). La administración concomitante de Ciprofloxacino y tizanidina está contraindicada. Por lo tanto, se deberá 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 (por ejemplo, teofilina) (ver “Interacciones medicamentosas”).

Metotrexato

No se recomienda la administración concomitante de Ciprofloxacino y metotrexato (ver “Interacciones medicamentosas”).

Interferencia con pruebas diagnósticas

Ciprofloxacino utilizada en altas dosis durante períodos cortos de tiempo para tratar la gonorrea, puede enmascarar o retrasar los síntomas de sífilis. Por lo tanto, es necesario realizar las pruebas serológicas pertinentes para el diagnóstico de sífilis en todos los pacientes que padezcan una infección gonocócica. Dichas pruebas deben repetirse a los tres meses de finalizado el tratamiento con Ciprofloxacino.

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.

Interacciones medicamentosas

Efectos de otros productos sobre Ciprofloxacino

Formación de complejos por quelación

La administración simultánea de Ciprofloxacino (por vía oral) y fármacos y/o suplementos minerales que contienen cationes multivalentes (por ejemplo, calcio, magnesio, aluminio, hierro), fijadores del fosfato polimérico (por ejemplo, sevelamer), sucralfato o antiácidos, y fármacos muy tamponados (por ejemplo, comprimidos de didanosina) que contienen magnesio, aluminio o calcio reduce la absorción de Ciprofloxacino. En consecuencia, Ciprofloxacino debe administrarse 1-2 horas antes o bien al menos 4 horas después de administrar estos preparados. Esta restricción no es aplicable a los antiácidos antagonistas de los receptores histaminérgicos H₂ (ver “POSOLÓGIA - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Alimentos y productos lácteos: el calcio que forma parte de la dieta, no afecta significativamente la absorción de Ciprofloxacino. Sin embargo, debe evitarse la administración simultánea de productos lácteos o de bebidas enriquecidas en minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido en calcio) con Ciprofloxacino, ya que se disminuiría la absorción del mismo.

Probenecid: interfiere con la secreción renal tubular de Ciprofloxacino y produce un incremento de su concentración en sangre. Esto debe ser considerado al usar ambos fármacos en forma concomitante.

Efectos de Ciprofloxacino sobre otros medicamentos

Tizanidina: la administración concomitante está contraindicada debido a la potenciación de la hipotensión y de los efectos sedativos de la tizanidina (ver “CONTRAINDICACIONES”). Se observó un aumento de la concentración sérica de tizanidina (aumento de la C_{máx}: 7 veces; aumento del ABC: 10 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: la administración de Ciprofloxacino en pacientes que se encuentran en terapia con metotrexato ocasiona una disminución del *clearance* de este último ya que bloquea su transporte a nivel tubular renal. Por lo tanto, produce un aumento de la concentración plasmática de metotrexato, con aumento de sus efectos tóxicos. No se recomienda la administración concomitante de Ciprofloxacino y metotrexato. En caso de tener que administrarse concomitantemente se debe monitorear la presencia de toxicidad por metotrexato.

Teofilina: la administración concomitante con Ciprofloxacino puede conducir a una elevación de la concentración sérica de teofilina y una prolongación de su vida media debido a la inhibición de la enzima responsable de su metabolismo (CYP1A2). Se han reportado reacciones adversas serias y en ocasiones fatales en pacientes que recibían fluoroquinolonas, incluyendo Ciprofloxacino concomitantemente con teofilina. Estas reacciones incluyeron paro cardíaco, convulsiones, estado epiléptico e insuficiencia respiratoria. También se han observado reacciones como náuseas, vómitos, temblores, irritabilidad y palpaciones. Aunque se han reportado reacciones adversas serias similares en pacientes que recibían solamente teofilina, no se puede descartar la posibilidad de que estas reacciones se potencien por acción de Ciprofloxacino. Si el uso concomitante no se puede evitar se deben monitorear los niveles séricos de teofilina y ajustar adecuadamente la dosificación según sea necesario.

Cafeína, otros derivados de xantinas: Ciprofloxacino inhibe la formación de paraxantina luego de la administración de cafeína (o productos que contienen pentoxifilina), esto puede conducir a una reducción del *clearance* de cafeína y una prolongación de la vida media. Se debe monitorear la presencia de síntomas de toxicidad por xantinas y ajustar la dosis si fuera necesario.

Fenitoína: la administración concomitante puede causar alteraciones en los niveles séricos de fenitoína (incrementos o disminuciones). Se debe controlar los niveles séricos de fenitoína durante el tratamiento concomitante y poco después de la discontinuación de Ciprofloxacino para evitar la disminución del control de las convulsiones y prevenir potenciales reacciones adversas secundarias a sobredosis de fenitoína.

Anticoagulantes: Ciprofloxacino puede incrementar el efecto de anticoagulantes como warfarina o derivados. Se han notificado casos de aumento de la actividad de los anticoagulantes orales en los pacientes que reciben agentes antibacterianos, incluyendo las fluoroquinolonas. 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 RIN (razón internacional normalizada). Se debe controlar frecuentemente el tiempo de protrombina y RIN durante el tratamiento concomitante y poco después de finalizado el mismo.

Ropinirol: la administración de Ciprofloxacino en pacientes que reciben tratamiento antiparkinsoniano con ropinirol, provoca un aumento de la $C_{máx}$ y el ABC de este último en un 60% y 84%, respectivamente, debido a la inhibición de la enzima responsable de su metabolismo (CYP1A2). Por lo tanto, se recomienda realizar el seguimiento de las reacciones adversas relacionadas al ropinirol y el correspondiente ajuste de la dosis de éste de ser necesario, durante el tratamiento concomitante y luego de finalizado el mismo.

Clozapina, olanzapina, agomelatina: la administración concomitante con Ciprofloxacino provoca un aumento de la concentración plasmática de clozapina, olanzapina y agomelatina debido a la inhibición de la enzima responsable de su metabolismo (CYP1A2). Por lo tanto, se recomienda realizar seguimiento de las reacciones adversas relacionadas con los antipsicóticos y el correspondiente ajuste de la dosis durante el tratamiento concomitante y luego de finalizado el mismo.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT: Ciprofloxacino puede prolongar aún más el intervalo QT en pacientes que reciben fármacos que prolongan el intervalo QT como antiarrítmicos clase IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos y/o antipsicóticos (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Prolongación del intervalo QT”). Ciprofloxacino, como otras fluoroquinolonas, debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT.

Zolpidem: la administración concomitante con Ciprofloxacino puede incrementar los niveles séricos de zolpidem.

Duloxetina: la administración conjunta con Ciprofloxacino aumenta los niveles plasmáticos de duloxetina, debido a la inhibición de la enzima responsable de su metabolismo (CYP1A2). Se debe controlar la presencia de toxicidad por Duloxetina.

Antidiabéticos orales: la administración concomitante de antidiabéticos orales, principalmente sulfonilureas junto con Ciprofloxacino potencia el efecto hipoglucemiante, con riesgo de ocasionar hipoglucemia severa. Se deben utilizar con precaución y monitorear la concentración de glucosa sérica cuando se administren concomitantemente con Ciprofloxacino.

Ciclosporina: el uso concomitante con Ciprofloxacino puede producir elevaciones transitorias en la concentración sérica de creatinina, por lo cual se debe monitorear la función renal y en particular la concentración sérica de creatinina cuando ambos fármacos se usen conjuntamente.

Lidocaína: se ha demostrado que el uso simultáneo en sujetos sanos de medicamentos que contienen lidocaína con Ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isozima CYP450 1A2, reduce el aclaramiento de la lidocaína intravenosa un 22%. Aunque el tratamiento con

lidocaína fue bien tolerado, se puede producir una interacción con Ciprofloxacino asociada a la aparición de efectos adversos durante la administración conjunta.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): se ha evidenciado en estudios preclínicos así como en la experiencia poscomercialización que la administración de AINE (a excepción del ácido acetilsalicílico) junto con altas dosis de quinolonas puede producir convulsiones. Se recomienda el uso con precaución de ambos fármacos en forma concomitante.

Sildenafil: la administración concomitante con Ciprofloxacino duplica la $C_{máx}$ y el ABC del sildenafil. Por lo tanto, se debe utilizar sildenafil con precaución a modo de evitar la aparición de efectos tóxicos.

Metronidazol: la concentración plasmática tanto de Ciprofloxacino como de metronidazol no se ven alteradas cuando ambos fármacos son administrados de forma conjunta.

Metoclopramida: acelera la absorción de Ciprofloxacino (oral) dando como resultado una disminución en el tiempo en que alcanzan las concentraciones máximas plasmáticas. No se han visto efectos sobre la biodisponibilidad de Ciprofloxacino.

Omeprazol: la administración simultánea con Ciprofloxacino produce una ligera disminución de la $C_{máx}$ y del ABC de Ciprofloxacino.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Las quinolonas, incluyendo Ciprofloxacino causan artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El tratamiento sólo debe iniciarse después de una evaluación minuciosa de la relación beneficio / riesgo, a causa de los posibles efectos adversos relacionados con las articulaciones y/o tejidos circundantes.

Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística

En los ensayos clínicos se incluyeron 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 de las recomendaciones oficiales, el uso de Ciprofloxacino para el tratamiento de otras infecciones graves puede estar justificado, tras una evaluación minuciosa de la relación beneficio / riesgo, cuando no puedan emplearse otros tratamientos o después del fracaso del tratamiento convencional y cuando la comprobación microbiológica lo justifique.

El uso de Ciprofloxacino para el tratamiento de infecciones graves y específicas distintas a las mencionadas anteriormente no se ha evaluado en ensayos clínicos y la experiencia clínica es limitada. En consecuencia, se aconseja precaución cuando se trate a pacientes con estas infecciones.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos serios del tendón, incluida la ruptura del tendón, cuando se administra una fluoroquinolona, como Ciprofloxacino. Este riesgo se incrementa en los pacientes que reciben terapia concomitante con corticosteroides (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Tendinitis y ruptura de

tendón”). Se debe tener precaución cuando se prescriba Ciprofloxacino a pacientes de edad avanzada, especialmente a los que toman corticosteroides.

Embarazo y lactancia

Los datos disponibles sobre la administración de Ciprofloxacino a mujeres embarazadas no muestran malformaciones congénitas ni toxicidad 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 consiguiente, no puede excluirse que el fármaco cause daño al cartílago articular en el feto (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Ciprofloxacino durante el embarazo.

Ciprofloxacino se excreta en la leche humana. Debido al potencial riesgo de reacciones adversas graves (incluido el daño articular) en los bebés que son amamantados por madres que reciben Ciprofloxacino, no debe emplearse Ciprofloxacino durante la lactancia. Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el tratamiento con el antibiótico, considerando la importancia del tratamiento para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

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.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad de dosis única, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad en la reproducción. Como ocurre con otras quinolonas, Ciprofloxacino es fototóxica en animales a niveles de exposición clínicamente relevantes. En estudios in vitro y en estudios en animales, los datos sobre fotomutagenicidad y fotocarcinogenicidad muestran un débil efecto fotomutagénico o fototumorogénico de Ciprofloxacino. Este efecto fue comparable al de otros inhibidores de la ADN girasa.

Como se ha documentado con otros inhibidores de la ADN 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.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas con Ciprofloxacino notificadas con mayor frecuencia son náuseas y diarrea.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas con Ciprofloxacino derivadas de los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización, clasificadas por categorías de frecuencia. El análisis de las frecuencias tiene en cuenta los datos tanto de la administración oral como intravenosa de Ciprofloxacino.

Clasificación	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no
---------------	------------	-----------------	-------	-----------	---------------

19

por órganos y sistemas	$\geq 1/100$ a $<1/10$	$\geq 1/1000$ a $<1/100$	$\geq 1/10000$ a $<1/1000$	$< 1/10000$	conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Sobreinfecciones micóticas			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Pancitopenia (con riesgo de muerte) Depresión medular (con riesgo de muerte)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica Edema / angioedema alérgico	Reacción anafiláctica Shock anafiláctico (con riesgo de muerte) ** Reacción del tipo enfermedad del suero	
Trastornos endócrinos					Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Hiper glucemia Hipoglucemia **		
Trastornos psiquiátricos*		Hiperactividad psicomotriz / agitación	Confusión y desorientación Ansiedad Sueños anormales Depresión ** Alucinaciones	Reacciones psicóticas (pudiendo producirse ideación / pensamiento suicida, o intentos de suicidio y suicidios) **	Manía, hipomanía

Trastornos del sistema nervioso *		Cefalea Mareos Trastorno del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipoestesia Temblores Convulsiones ** Vértigo	Migraña Trastorno de la coordinación Trastorno de la marcha Trastornos del nervio olfativo Hipertensión intracraneal y pseudotumor cerebral	Neuropatía periférica y polineuropatía**
Trastornos oculares *			Trastornos visuales	Distorsiones visuales de colores	
Trastornos del oído y del laberinto *			Acúfenos Pérdida / alteración de la audición		
Trastornos cardíacos			Taquicardia		Arritmia ventricular y <i>torsade de pointes</i> *** (reportada predominantemente en pacientes con factores de riesgo para la prolongación QT)** ECG QT-prolongado**
Trastornos vasculares			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea (incluidas afecciones asmáticas)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Flatulencia	Colitis asociada a antibióticos (muy rara vez, con posible resultado de muerte) **	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de transaminasas Aumento de bilirrubina	Trastorno hepático Ictericia colestática Hepatitis	Necrosis hepática (muy rara vez progresa a insuficiencia hepática con	

				riesgo de muerte)**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad**	Petequias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de Stevens-Johnson (con riesgo de muerte) Necrólisis epidérmica tóxica (con riesgo de muerte)	Exantema pustuloso agudo generalizado (PEGA) Reacción (con medicamentos de riesgo de eosnofilia y síntomas sistémicos)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo *		Dolor musculoesquelético (por ejemplo, dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor de pecho) Artralgia	Mialgia Artritis Aumento del tono muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Rotura de tendones (predominante mente del tendón de Aquiles) Exacerbación de los síntomas de miastenia <i>gravis</i> **	
Trastornos renales y urinarios		Trastorno renal	Insuficiencia renal Hematuria Cristaluria** Nefritis tubulointersticial		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *		Astenia Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)		
Exploraciones complementarias		Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la amilasa Nivel anormal de protrombina		Aumento del RIN en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

* Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas serias, 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,

22

neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) en relación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo pre-existentes (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

** ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”

*** Estas reacciones se notificaron durante el período poscomercialización y se observaron predominantemente en los pacientes con más factores de riesgo de prolongación del intervalo QT (“ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Pacientes pediátricos

La incidencia de artropatía, mencionada anteriormente, se refiere a la información recogida en estudios realizados con adultos. En los niños se ha descrito que la artropatía se produce con frecuencia.

SOBREDOSIS

Se ha reportado un caso de sobredosis con 12 g que produjo síntomas leves de toxicidad y un caso de sobredosis aguda con 16 g que causó insuficiencia renal aguda.

Los síntomas de sobredosis consisten en: mareos, temblores, cefalea, cansancio, crisis convulsivas, alucinaciones, confusión, molestias abdominales, insuficiencia renal y hepática así como cristaluria y hematuria.

Se ha notificado casos de toxicidad renal reversible.

Además de las medidas de urgencia habituales se recomienda controlar estrictamente la función renal, incluyendo, si es preciso, el pH y la acidez urinaria, a fin de evitar la cristaluria.

Los pacientes deben mantenerse bien hidratados. Los antiácidos que contienen calcio o magnesio pueden teóricamente reducir la absorción de Ciprofloxacino en las sobredosis.

Sólo se elimina una pequeña cantidad de Ciprofloxacino con hemodiálisis o por diálisis peritoneal (< 10%).

En caso de sobredosis, se debe realizar tratamiento sintomático. Se debe monitorizar el ECG a causa de la posibilidad de prolongación del intervalo QT.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20, 30, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **SEPTICIDE** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información

23

de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 38.699.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.