

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ciprofloxacino 100 mg/50 ml Solución Inyectable
Ciprofloxacino 400 mg/200 ml Solución Inyectable

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada **100** ml de solución para infusión **inyectable** contiene **200** mg de ciprofloxacino

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución **inyectable**
Solución clara e incolora
pH de la solución: 4.0 a 4.9

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Infecciones no complicadas y complicadas causadas por patógenos sensibles al ciprofloxacino.

Infecciones de las vías respiratorias:

El ciprofloxacino se puede considerar como un tratamiento recomendable para las neumonías producidas por *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* spp. y *Staphylococcus*.

Infecciones del oído medio (otitis media) y de los senos paranasales (sinusitis), sobre todo si son causadas por organismos Gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus*.

Infecciones oculares

Infecciones renales y/o de las vías urinarias descendentes.

Infecciones de los órganos genitales, como anexitis, gonorrea y prostatitis
Infecciones de la cavidad abdominal (por ejemplo, infecciones del tracto digestivo o de las vías biliares, peritonitis)

Infecciones de la piel y los tejidos blandos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

Infecciones de los huesos y las articulaciones

Septicemia.

Infecciones o riesgo inminente de infección (profilaxis) en pacientes con el sistema inmunológico debilitado (por ejemplo, pacientes tratados con inmunosupresores o pacientes con neutropenia)

Descontaminación intestinal selectiva de pacientes inmunodeprimidos.

Debe tenerse en cuenta la pauta oficial disponible con respecto al uso apropiado de agentes antibacterianos.

Niños

El ciprofloxacino se puede usar en niños para el tratamiento de segunda o tercera línea de infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis causadas por *Escherichia coli* (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 1 a 17 años), así como el tratamiento de exacerbaciones pulmonares agudas de fibrosis quística asociadas a *Pseudomonas aeruginosa* (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 5 a 17 años).

El tratamiento solo debe iniciarse después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, dados los posibles eventos adversos relacionados con las articulaciones y/o los tejidos circundantes.

Se han efectuado estudios clínicos con niños en las indicaciones enumeradas anteriormente. La experiencia clínica con otras indicaciones es limitada.

4.2 Posología y método de administración

La dosificación se determina por la indicación, la severidad y el sitio de infección, la susceptibilidad a ciprofloxacino del organismo (s) causante, la función renal de paciente y, en niños y adolescentes el peso corporal.

La duración del tratamiento depende de la severidad de la enfermedad y del curso clínico y bacteriológico. **Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.**

Después del inicio del tratamiento, el tratamiento puede cambiarse a oral con tabletas o suspensión a discreción del facultativo tratante si está clínicamente indicado. El tratamiento IV debe continuarse por la vía oral tan pronto como sea posible.

En casos severos o si el paciente no es capaz de tomar tabletas (ej. pacientes en nutrición enteral), se recomienda comenzar la terapia con ciprofloxacino intravenoso hasta que el cambio a administración oral sea posible.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

El tratamiento de las infecciones debidas a ciertas bacterias (ej. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* o, *Staphylococcus*) puede requerir mayores dosis de ciprofloxacino y la administración concomitante de otros agentes antibacterianos apropiados.

El tratamiento de algunas infecciones (ej. enfermedad inflamatoria pélvica, infecciones intrabdominales, infecciones en pacientes neutropénicos e infecciones de los huesos y las articulaciones) puede requerir la administración concomitante de otros agentes antibacterianos adecuados, dependiendo de los patógenos involucrados.

Duración media del tratamiento

Adultos

- **1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea**
- **hasta 7 días para infecciones renales, de las vías urinarias y de la cavidad abdominal**
- **durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas**
- **un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis**
- **y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones**

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por *Chlamydia* spp. también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

Niños y adolescentes

- **Fibrosis quística**

En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

- **Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis**

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o de pielonefritis causadas por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas de ciprofloxacino oral en adultos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

<u>Indicaciones</u>		<u>Dosis diaria de ciprofloxacino en mg para ciprofloxacino intravenoso</u>
<u>Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)</u>		<u>2 x 400 mg</u> <u>a</u> <u>3 x 400 mg</u>
<u>Infecciones de las vías urinarias</u>	<u>Agudas, no complicadas</u>	<u>2 x 200 mg</u> <u>a</u> <u>2 x 400 mg</u>
	<u>Complicadas</u>	<u>2 x 400 mg</u> <u>a</u> <u>3 x 400 mg</u>
<u>Infecciones genitales</u>	<u>Anexitis, prostatitis, epidídimo-orquitis</u>	<u>2 x 400 mg</u> <u>a</u> <u>3 x 400 mg</u>
<u>Diarrea</u>		<u>2 x 400 mg</u>
<u>Otras infecciones (consulte las indicaciones)</u>		<u>2 x 400 mg</u>
<u>Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales, sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i>, <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i></u>	<u>Infecciones recurrentes en la fibrosis quística</u>	<u>3 x 400 mg</u>
	<u>Infecciones de los huesos y las articulaciones</u>	
	<u>Septicemia</u>	
	<u>Peritonitis</u>	

Niños y adolescentes

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas de Ciprofloxacino oral en niños y adolescentes

<u>Indicaciones</u>	<u>Dosis diaria de ciprofloxacino en mg, para ciprofloxacino intravenoso</u>
<u>Infecciones en casos de fibrosis quística</u>	<u>3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)</u>
<u>Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis</u>	<u>3 x 6 mg/kg de peso corporal hasta</u> <u>3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

Pacientes geriátricos

Pacientes geriátricos deben recibir una dosis seleccionada de acuerdo a la severidad de la infección y del aclaramiento de creatinina del paciente.

Insuficiencia renal y hepática

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

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

En pacientes con función hepática alterada no se requiere ajuste de dosis. No se ha estudiado la dosificación en niños con funciones renales o hepáticas deterioradas.

Método de administración

Ciprofloxacino debe inspeccionarse visualmente antes del uso. No debe usarse si está turbio.

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

Ciprofloxacino debe ser administrada por infusión intravenosa durante un período de 60 minutos. Una infusión lenta en una vena de gran tamaño reducirá al mínimo las molestias del paciente y disminuirá el riesgo de irritación venosa. La solución para infusión puede infundirse directamente o después de mezclarse con otras soluciones para infusión compatibles (ver sección 6.2).

A menos que se haya confirmado su compatibilidad con otras soluciones para infusión/medicamentos, la solución para infusión debe ser siempre administrada en forma separada. Los signos visuales de incompatibilidad son, p. ej., precipitación, enturbiamiento y decoloración.

La incompatibilidad aparece con todas las soluciones para infusión/medicamentos que son física o químicamente inestables al pH de la solución (p. ej. penicilinas, soluciones de heparina), especialmente en combinación con soluciones ajustadas a un pH alcalin.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

4.3 Contraindicaciones

- * Hipersensibilidad a la sustancia activa, a otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes (ver sección 6.1).
- * Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina (ver sección 4.5).
- * **Administración concomitante de ciprofloxacino y agomelatina (ver sección 4.5).**

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Infecciones graves e infecciones mixtas con patógenos Gram-positivos y anaerobios La monoterapia con ciprofloxacino no es idónea para el tratamiento de infecciones graves o infecciones que puedan ser causadas por patógenos Gram-positivos o anaerobios. En tales casos, ciprofloxacino debe administrarse con otros agentes antibacterianos apropiados.

Infecciones estreptocócicas (incluyendo *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecciones del tracto genital

La epididimoorquitis y las enfermedades inflamatorias pélvicas pueden ser causadas por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. Ciprofloxacino debe coadministrarse con otros agentes antibacterianos apropiados, a menos que pueda excluirse *Neisseria gonorrhoeae* resistente al ciprofloxacino. Si no se obtiene una mejoría clínica después de tres días de tratamiento, debe reconsiderarse el tratamiento.

Infecciones intrabdominales

Los datos sobre la eficacia de ciprofloxacino en el tratamiento de las infecciones intraabdominales postquirúrgicas son limitados.

Diarrea del viajero

La elección de ciprofloxacino debe considerar la información sobre la resistencia a ciprofloxacino de los patógenos relevantes 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 documentación microbiológica.

Ántrax por inhalación

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

Trastornos oculares

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

Niños y adolescentes

El uso de ciprofloxacino en niños y adolescentes debe seguir las directrices oficiales disponibles.

El tratamiento con ciprofloxacino debe iniciarse solo por facultativos experimentados en el tratamiento de fibrosis quística y/o infecciones graves en niños y adolescentes.

Ciprofloxacino ha demostrado causar artropatía en articulaciones de soporte de peso en animales inmaduros.

Datos de seguridad en estudios aleatorios, doble ciego del uso de ciprofloxacino en niños (ciprofloxacino: n= 335, edad promedio= 6.3 años; comparadores: n=349, edad promedio= 6.2 años; intervalo edad= 1 a 17 años) revelaron una incidencia de artropatía relacionada con el medicamento (discernida a partir de los signos y síntomas clínicos relacionados a las articulaciones) por el día +42 de 7.2% y 4.6%. Respectivamente, la incidencia de artropatía relacionada al medicamento en seguimiento de 1 año fue de 9.0% y 5.7%. El incremento de casos en el tiempo de sospecha de artropatía relacionada al medicamento no fue estadísticamente significativo entre los grupos. El tratamiento debe iniciarse sólo después de una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio, debido a los posibles eventos adversos a las articulaciones y/o tejidos circundantes.

Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística

Ensayos clínicos han incluido a niños y adolescentes de 5 a 17 años. Más experiencia limitada está disponible en tratamiento de niños entre 1 y 5 años.

Infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis

El tratamiento de infecciones del tracto urinario con ciprofloxacino debe considerarse cuando no puedan usarse otros tratamientos, y debe basarse en los resultados de la documentación microbiológica.

Ensayos clínicos han incluido a niños y adolescentes de 1 a 17 años.

Otras infecciones graves y específicas

Otras infecciones graves de acuerdo con las directrices oficiales, o después de la evaluación riesgo/beneficio cuando no pueden usarse otros tratamientos, o tras la falla de la terapia convencional y cuando la documentación microbiológica pueda justificar un uso de ciprofloxacino.

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

Hipersensibilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

Después de la administración de una dosis única pueden producirse reacciones de hipersensibilidad y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis y reacciones anafilactoides (ver sección 4.8), y pueden poner en peligro la vida del paciente. Si se ocurre una reacción de este tipo, ciprofloxacino debe interrumpirse y se requiere un tratamiento médico adecuado.

Sistema musculoesquelético

Por lo general, ciprofloxacino no debe administrarse en pacientes con antecedentes de enfermedad o trastorno tendinoso relacionado con un tratamiento con quinolonas. No obstante, en casos muy raros, después de la comprobación microbiológica del microorganismo causante y de la evaluación de la relación beneficio/riesgo, ciprofloxacino puede recetarse a estos pacientes para el tratamiento de determinadas infecciones graves, particularmente en caso de fracaso de la terapia estándar o de resistencia bacteriana, cuando los datos microbiológicos pueden justificar el uso de ciprofloxacino.

Durante el tratamiento con ciprofloxacino pueden producirse tendinitis y ruptura de tendón (especialmente tendón de Aquiles), a veces bilateral, tan pronto como en las primeras 48 horas de tratamiento. El riesgo de tendinopatía puede incrementarse en pacientes de edad avanzada o en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides (ver sección 4.8).

Ante cualquier signo de tendinitis (ej. hinchazón dolorosa, inflamación), el tratamiento con ciprofloxacino debe suspenderse. Se debe tener cuidado en mantener la extremidad afectada en reposo.

Ciprofloxacino Kabi debe utilizarse con precaución en pacientes con miastenia grave (ver sección 4.8).

Fotosensibilidad

Ciprofloxacino ha demostrado que puede producir reacciones de fotosensibilidad. Se debe aconsejar a los pacientes que tomen ciprofloxacino que eviten la exposición prolongada a la luz solar o a la irradiación ultravioleta durante el tratamiento (ver sección 4.8).

Sistema nervioso central

Se sabe que las quinolonas desencadenan convulsiones o disminuyen el umbral convulsivo. Ciprofloxacino debe usarse con precaución en los pacientes con trastornos del SNC que puedan estar predispuestos a convulsiones. Si ocurren convulsiones, debe suspenderse el tratamiento de ciprofloxacino (ver sección 4.8). Pueden ocurrir reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de ciprofloxacino. En casos raros, la depresión o la psicosis puede progresar a una conducta autolesiva. En estos casos, debe suspenderse ciprofloxacino.

En pacientes tratados con ciprofloxacino, se han notificado casos de polineuropatía (basados en síntomas neurológicos como dolor, ardor, trastornos sensitivos o debilidad muscular, solos o combinados).

El tratamiento con ciprofloxacino debe suspenderse en pacientes que experimentan síntomas de neuropatía, incluyendo dolor, ardor, hormigueos, adormecimiento o debilidad, con el fin de evitar la aparición de una condición irreversible (ver sección 4.8).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

Trastornos cardíacos

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

- **síndrome congénito de QT largo**
- **uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (por ejemplo antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos)**
- **desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo hipocalcemia, hipomagnesemia)**
- **edad avanzada**
- **alteraciones cardíacas (por ejemplo fallo cardíaco, infarto de miocardio, bradicardia)**

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QT. Por consiguiente, debe tenerse precaución cuando se emplean fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, en este tipo de poblaciones

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 (de riesgo vital, con posible resultado de muerte), que hará necesario un tratamiento inmediato (ver sección 4.8). En estos casos, el tratamiento con ciprofloxacino debe suspenderse inmediatamente e iniciarse un tratamiento apropiado. En esta situación están contraindicados los medicamentos antiperistálticos.

Sistema renal y urinario

Se han notificado casos de cristaluria relacionados con el uso de ciprofloxacino (ver sección 4.8). Los pacientes que reciben ciprofloxacino deben estar bien hidratados y debe evitarse el exceso de alcalinidad de la orina.

Sistema hepatobiliar

Se han descrito casos de necrosis hepática e insuficiencias hepáticas con riesgo de muerte con ciprofloxacino (ver sección 4.8). En el evento de cualquier signo o síntoma de hepatopatía (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen blando), debe interrumpirse el tratamiento.

Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Se han notificado reacciones hemolíticas con ciprofloxacino en pacientes con deficiencia a glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. 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 ocurrencia potencial de hemólisis.

Resistencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

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

Citocromo P450

Ciprofloxacino inhibe el CYP 1 A2 y, por lo tanto, puede causar un aumento de la concentración sérica de sustancias que se metabolizan por esta enzima, cuando se administran concomitantemente (ej. teofilina, clozapina, ropirinol, tizanidina). La coadministración de ciprofloxacino y tizanidina está contraindicada. Por lo tanto, pacientes tomando estas sustancias concomitantemente con ciprofloxacino deben monitorearse cercanamente para signos clínicos de sobredosis, y la determinación de concentraciones séricas (ej. Teofilina) puede ser necesaria (ver sección 4.5).

Metotrexato

No se recomienda la administración concomitante de ciprofloxacino y metotrexato (ver sección 4.5).

Interacción con análisis

La actividad *in-vitro* de ciprofloxacino frente *Mycobacterium tuberculosis* podría dar lugar a falsos negativos en los resultados de los análisis bacteriológicos en muestras de pacientes que estuvieran tomando ciprofloxacino.

Reacción en el lugar de inyección

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

Carga de NaCl

Este medicamento contiene 15.1 mmol (347 mg) de sodio por cada 100 ml de solución para infusión.

En los pacientes en los que la ingesta de sodio es motivo preocupación médica (pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.), se debe tener en cuenta la carga adicional de sodio

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros productos sobre ciprofloxacino:

Probenecid

Probenecid interfiere con la excreción renal de ciprofloxacino. La coadministración de probenecid y ciprofloxacino aumenta las concentraciones séricas de ciprofloxacino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

Efectos de ciprofloxacino sobre otros medicamentos:

Tizanidina

Tizanidina no debe administrarse en combinación con ciprofloxacino (ver sección 4.3). En un estudio clínico con voluntarios sanos, se observó un aumento de la concentración sérica de tizanidina (aumento de la Cmax: 7 veces, intervalo: 4 - 21 veces; aumento del AUC: 10 veces, intervalo: 6- 24 veces) cuando se administra concomitantemente con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas de tizanidina se asocia a la potenciación de un efecto hipotensor y sedante.

Metotrexato

El transporte tubular de metotrexato puede verse inhibido por la administración concomitante de ciprofloxacino, potencialmente llevando a aumento de las concentraciones plasmáticas de metotrexato y un riesgo aumentado de reacciones tóxicas asociadas al metotrexato. No se recomienda el uso concomitante (ver sección 4.4).

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino y teofilina puede causar un incremento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede producir reacciones adversas inducidas por teofilina, que en casos muy raros, pueden poner en peligro la vida del paciente o ser mortales. Durante la combinación, deben controlarse la concentración sérica de teofilina y ajustar su dosis según sea necesario (ver sección 4.4).

Otros derivados xantínicos

En administración concurrente de ciprofloxacino y cafeína o pentoxifilina (oxipentifilina) se ha notificado un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados xantínicos.

Fenitoína

La administración simultánea de ciprofloxacino y fenitoína puede causar un aumento o una disminución de los niveles séricos de fenitoína, por lo que se recomienda monitorizar los niveles del fármaco.

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de ciprofloxacino con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes.

Hay muchos reportes 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, edad y estado general del paciente, por consiguiente es difícil evaluar la contribución de las fluoroquinolonas en el aumento del INR (cociente normalizado internacional). Se recomienda una monitorización frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

del INR durante y justo después de la coadministración de ciprofloxacino con un agente anticoagulante oral.

Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima CYP450 1A2, produce un aumento de la C_{max} y de la AUC del ropinirol en un 60% y 84%, respectivamente. Se recomienda el monitoreo de los efectos secundarios relacionados a ropinirol y el ajuste adecuado de la dosis durante y justo después de la coadministración con ciprofloxacino (ver sección 4.4.).

Clozapina

Después de la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron en un 29% y 31%, respectivamente.

Se recomienda vigilancia clínica y el ajuste apropiado de la dosis de clozapina durante y justo después de la coadministración con ciprofloxacino (ver sección 4.4).

Agomelatina

En estudios clínicos, se demostró que la fluvoxamina, un inhibidor potente del isoenzima CYP450 1A2, inhibía marcadamente el metabolismo de la agomelatina, resultando en un incremento de 60 veces de la exposición a agomelatina.

Aunque no existen datos clínicos disponibles para una interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado del CYP450 1A2, se pueden esperar efectos similares tras la administración concomitante (ver secciones de "Contraindicaciones y Citocromo P450" en la sección 4.4

Zolpidem

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

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Ciprofloxacino, como otras fluoroquinolonas, debe utilizarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos que prolonguen el intervalo QT (como por ejemplo antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos disponibles sobre la administración de ciprofloxacino a mujeres embarazadas no muestran toxicidad malformativa ni feto-neonatal de ciprofloxacino. Estudios en animales no muestran efectos dañinos directos ni indirectos respecto a toxicidad para la reproducción. En animales jóvenes y prenatales expuestos a quinolonas se han

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

observado efectos sobre el cartílago inmaduro. Por lo tanto, no puede excluirse que el fármaco cause daño al cartílago articular en el organismo inmaduro humano/ feto (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ciprofloxacino durante el embarazo.

Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y uso de maquinarias

Debido a sus efectos neurológicos, ciprofloxacino puede afectar al tiempo de reacción. Por lo tanto, se puede alterar la habilidad de conducir o de operar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas (ADRS) al fármaco notificadas con mayor frecuencia son náuseas, diarrea, vómitos, aumento transitorio de las transaminasas, rash y reacciones en el lugar de inyección y de infusión.

Las ADRs derivadas a partir de estudios clínicos y de vigilancia post comercialización con Ciprofloxacino (terapia oral, intravenosa y secuencial) clasificada por categoría de frecuencia, se listan a continuación. El análisis de las frecuencias tiene en cuenta los datos tanto de la administración oral como intravenosa de ciprofloxacino.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a <1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1 / 10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Sobreinfecciones micóticas	Colitis asociada a antibióticos (muy raro de riesgo vital) (ver sección 4.4)		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a <1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1 / 10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitosis	Anemia hemolítica Agranulocitosis (de riesgo vital) Pancitopenia (de riesgo vital) Depresión medular (de riesgo vital)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica, edema alérgico/angioedema	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico (de riesgo vital)(ver sección 4.4), reacción tipo enfermedad del suero	
Trastornos del Metabolismo y nutrición		Anorexia	Hiperglucemia		
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotriz / agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Sueños anormales Depresión Alucinaciones	Reacciones psicóticas (ver sección 4.4)	
Trastornos del Sistema Nervioso		Dolor de cabeza, mareos, trastornos del sueño, trastornos del gusto	Paros y disestesia, hipoestesia, temblor, convulsiones (ver sección 4.4.), vértigo	Migraña, coordinación alterada, trastornos de la marcha, trastornos del nervio olfatorio, hipertensión intracralear	Neuropatía periférica (ver sección 4.4.)
Trastornos oculares			Alteraciones visuales	Distorsiones de visión de colores	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a <1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1 / 10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del oído y laberintos			Tinnitus Pérdida/alteración de la audición		
Trastornos cardíacos			Taquicardia		Arritmia ventricular, prolongación QT, torsades de pointes*
Trastornos vasculares			Vasodilatación, hipotensión, síncope	vasculitis	
Trastornos respiratorios y mediastínicos			Disnea (incluyendo condición asmática)		
Trastornos gastrointestinales	Nausea Diarrea	Vomito, dolor gastrointestinal y abdominal Dyspepsia, flatulencia		Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de transaminasas Aumento bilirrubina	Alteración hepática, icterus colestásico, hepatitis	Necrosis hepática (muy raro de riesgo vital) ver sección 4.4.)	
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Rash, prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4.)	Petequia, eritema multiforme, eritema nodoso, síndrome stevens jhonson (de potencial riesgo vital), necrosis tóxica epidérmica (de potencial riesgo vital)	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a <1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1 / 10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos musculoesqueléticos, tejido conectivo y óseos		Dolor musculoesquelético (ej. Dolor extremidades, espalda, pecho), artralgia	Artritis miálgica, aumento del tono muscular y calambres	Debilidad muscular, tendinitis, ruptura de tendón (predominantemente tendón de Aquiles) (ver sección 4.4) Exacerbación de síntomas de miastenia gravis (ver sección 4.4)	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal	Falla renal, hematuria, cristaluria (ver sección 4.4), nefritis tubulointersticial		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección e infusión (solo administración intravenosa)	Asthenia Fiebre	Edema Sudor (hyperhidrosis)		
Investigaciones		Aumento de fosfatasa alcalina sanguínea	Nivel de protrombina anormal, amilasa incrementada		

* Estos eventos se reportaron durante el periodo de post comercialización y se observaron predominantemente entre pacientes con más factores de riesgo para prolongación de QT (ver sección 4.4).

Los siguientes efectos adversos tienen una mayor categoría de frecuencia en los subgrupos de pacientes recibiendo tratamiento intravenoso o secuencial (intravenoso a oral):

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

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

Pacientes pediátricos

La incidencia de artropatía, mencionada anteriormente, se refiere a la información recogida en estudios con adultos. En niños, la artropatía se reporta como de ocurrencia frecuente (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

Se ha descrito un caso de sobredosis con 12 g que produjo síntomas leves de toxicidad. Se ha descrito un caso de sobredosis aguda con 16 g que causó insuficiencia renal aguda. Los síntomas de sobredosis consisten en: mareos, temblores, dolor de cabeza, cansancio, convulsiones, alucinaciones, confusión, molestias abdominales, insuficiencia renal y hepática así como cristaluria y hematuria.

Se han reportado casos de toxicidad renal reversible.

Además de las medidas de urgencia habituales, se recomienda monitorizar la función renal, incluyendo el pH y acidez de la orina, con el fin de prevenir cristaluria.

Los pacientes deben mantenerse bien hidratados.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: **Quinolonas Antibacterianas**; Fluoroquinolonas, código ATC: J01MA02

Mecanismo de acción

Como agente antibacteriano fluoroquinolónico, la acción bactericida de ciprofloxacino resulta de la inhibición tanto de la topoisomerasa II (ADN-girasa) como de la topoisomerasa de tipo IV, necesarias para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

Relación PK/PD:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

La eficacia depende principalmente de la relación entre la concentración máxima en suero (Cmax) y la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ciprofloxacino para un patógeno bacteriano y la relación entre el área bajo la curva (AUC) y la CMI.

Mecanismo de resistencia:

La resistencia *in-vitro* frente a ciprofloxacino se adquiere por medio de un proceso por etapas, mediante mutaciones en los lugares diana de la ADN girasa y la topoisomerasa IV. El grado de resistencia cruzada entre ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas es variable. Puede que las mutaciones únicas no produzcan resistencia clínica, pero generalmente las mutaciones múltiples pueden resultar en resistencia clínica a todos los principios activos dentro de la clase.

La impermeabilidad y/o la resistencia por mecanismos de bombeo de eflujo del principio activo pueden tener un efecto variable en la sensibilidad a las fluoroquinolonas, las cuales dependen de las propiedades fisicoquímicas de cada principio activo dentro de la clase y de la afinidad de los sistemas de transporte por cada sustancia activa. Todos los mecanismos de resistencia *in-vitro* se observan comúnmente en aislados clínicos.

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

Se ha notificado una resistencia mediada por plásmidos, codificada por genes qnr.

Espectro de acción antibacteriana:

Los puntos de corte separan las cepas sensibles de las cepas con sensibilidad intermedia y las últimas de las cepas resistentes:

Recomendaciones de EUCAST

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

1. *Staphylococcus spp.* - Los puntos de corte de ciprofloxacino están relacionados con terapia a dosis altas.
- + Se han determinado puntos de corte no relacionados con la especie, principalmente en base de que los datos de PK/PD son independientes de la distribución de CIM de especies específicas. Sólo son útiles en especies para las que no se ha asignado un punto de corte

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

especie específico y no en aquellas especies en las que no se recomienda una prueba de sensibilidad.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para ciertas especies, y se desea tener información de resistencia local, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar la opinión experta cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipo de infecciones es cuestionable.

Clasificación de las especies relevantes de acuerdo a la sensibilidad a ciprofloxacino (para las especies *Streptococcus*, ver sección 4.4)

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp. *
<i>Shigella</i> spp. *
<i>Vibrio</i> spp.
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Microorganismos anaerobios</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Otros microorganismos</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus</i> spp. * (2)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

<p><u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> + * <i>Campylobacter</i> spp. + * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *</p>
<p><u>Microorganismos anaeróbios</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i></p>
MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INTRÍNSECA
<p><u>Microorganismos aerobios Gram positivos</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Microorganismos anaerobios</u> Excepto los listados arriba</p>
<p><u>Otros microorganismos</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i></p>
<p>* Se ha demostrado la eficacia clínica en aislados sensibles en las indicaciones + clínicas aprobadas. (\$): Tasa de resistencia $\geq 50\%$ en uno o más países de la UE. (1): Sensibilidad intermedia natural en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos. Se han realizado estudios en animales infectados experimentalmente por inhalación de esporas de <i>Bacillus anthracis</i>; 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 bajo la dosis infecciosa. El uso recomendado en sujetos humanos se basa principalmente en la sensibilidad <i>in-vitro</i> y en datos de experimentación en animales junto con (2): datos limitados en humanos. Un tratamiento en adultos con ciprofloxacino oral de dos meses de duración administrado a la siguiente dosis, 500 mg bid, se considera eficaz para prevenir la infección por ántrax en humanos. El</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

facultativo tratante debe referirse a los documentos de consensos nacionales y/o internacionales respecto del tratamiento del ántrax.

S. aureus resistentes a meticilina muy comúnmente expresan co-resistencias a 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 nosocomiales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

La comparación de los parámetros farmacocinéticos para un régimen de dosis de intravenosa de dos veces al día, y tres veces al día, no mostró evidencia de acumulación de ciprofloxacino ni de sus metabolitos.

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

Una infusión intravenosa de 400 mg de ciprofloxacino de 60 minutos, cada 12 horas, fue bioequivalente a una dosis oral de 500 mg, administrada cada 12 horas, con respecto a la AUC.

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

Una infusión de 400 mg de ciprofloxacino de 60 minutos, cada 8 horas, es equivalente a la AUC de una administración oral de 750 mg cada 12 horas.

Distribución

La unión de ciprofloxacino a proteínas es baja (20-30%). Ciprofloxacino está presente en el plasma, en gran medida, en una forma no ionizada, y tiene un gran volumen de distribución en estado estacionario de 2 a 3 L/kg de peso corporal. Ciprofloxacino alcanza concentraciones altas en una variedad de tejidos, tal como el pulmón (fluido epitelial, macrófagos alveolares, tejido de biopsia), los senos paranasales, las lesiones inflamadas (líquido de ampollas de cantaridina) y el tracto urogenital (orina, próstata, endometrio), en donde la concentración total excede a aquellas alcanzadas en las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo

Se han notificado concentraciones bajas de cuatro metabolitos que se identificaron como: desetilenciprofloxacino (M 1), sulfociprofloxacino (M 2), oxociprofloxacino (M 3)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

y formilciprofloxacino (M 4). Los metabolitos muestran una actividad antimicrobiana *in-vitro* pero en menor grado que el compuesto original.

Se sabe que ciprofloxacino puede ser un inhibidor moderado de las isoenzimas del CYP 450 1A2.

Eliminación

Ciprofloxacino se excreta ampliamente inalterado renalmente y, en menor grado, fecalmente.

Excreción de ciprofloxacino (% de la dosis)		
	Administración intravenosa	
	Orina	Heces
Ciprofloxacino	61.5	15.2
Metabolitos (M ₁ - M ₄)	9.5	2.6

El aclaramiento renal es de 180 - 300 mL/kg/h y el aclaramiento total corporal es de 480 - 600 mL/kg/h. Ciprofloxacino se somete tanto a filtración glomerular como a secreción tubular. Una función renal gravemente alterada da lugar a un aumento de la vida media de ciprofloxacino de hasta 12 horas.

El aclaramiento no renal de ciprofloxacino se debe principalmente a secreción transintestinal activa y al metabolismo.

El 1% de la dosis se excreta por vía biliar. Ciprofloxacino está presente en la bilis en altas concentraciones.

Pacientes pediátricos

Los datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos son limitados.

En un estudio en niños, la C_{max} y el AUC no dependieron de la edad (sobre un año de edad). No se observó ningún incremento considerable de la C_{max} y del AUC a dosis múltiples (10 mg/kg, tres veces al día).

En 10 niños con sepsis grave, la C_{max} fue de 6,1 mg/L (intervalo: 4,6 - 8,3 mg/L) después de la infusión intravenosa de 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 niños de uno a cinco años de edad. Los valores del AUC fueron 17,4 mg*h/L (intervalo: 11,8 - 32,0 mg*h/L) y de 16,5 mg*h/L (intervalo: 11,0 - 23,8 mg*h/L) en los grupos de edad respectivos.

Estos valores están dentro del intervalo descrito para adultos a dosis terapéuticas. En base a un análisis farmacocinético de población de pacientes pediátricos con varias infecciones, la vida media promedio precedida en niños es aprox. 4-5 horas y la biodisponibilidad de la suspensión oral varía de un 50 a 80%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos en base a estudios convencionales de toxicidad de dosis única, toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico, o toxicidad para la reproducción.

Como un número de otras quinolonas, ciprofloxacino es fototóxico en animales a niveles de exposición clínicamente relevantes. Datos de fotomutagenicidad/fotocarcinogenicidad muestran un efecto fotomutagénico o fototumorigénico débil de ciprofloxacino *in-vitro* y en experimentos animales. Este efecto fue comparable al de otros inhibidores de la girasa.

Tolerabilidad articular:

Como se ha documentado con otros inhibidores de la girasa, ciprofloxacino puede causar daño a las articulaciones de soporte de peso grandes en animales inmaduros. El grado de daño al cartílago varía de acuerdo a la edad, especie y dosis; el daño puede reducirse sacando el peso de las articulaciones. Estudios en animales maduros (rata, perro) no revelaron evidencia de lesiones en los cartílagos. En un estudio en perros Beagle jóvenes, ciprofloxacino causó cambios articulares graves a dosis terapéuticas después de dos semanas de tratamiento, las que se seguían observando después de 5 meses.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido sulfúrico
Hidróxido de sodio para ajuste de pH
Agua para inyectables c.s.p.

6.2 Incompatibilidades

Ciprofloxacino no puede mezclarse con soluciones que no sean estables a pH de aproximadamente 4.

6.3 Vida útil

36 meses. Almacenado a no más de 25°C.

24 horas, almacenado entre 2°C y 8°C, para el producto diluido en condiciones asépticas validadas, con cloruro de sodio al 0,9%, solución ringer, solución ringer lactato, dextrosa al 5%, dextrosa al 10%, dextrosa al 5% mas cloruro de sodio al 0,225% y dextrosa al 5% mas cloruro de sodio al 0,45%.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto deberá administrarse inmediatamente. Si no se administra de inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE 400 mg/200 mL

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**Almacenar a no más de 25 °C**

No refrigerar o congelar.

Mantenga la bolsa de infusión en la sobrebolsa hasta que esté listo para usar con el fin de proteger de la luz.

Mantenga el frasco para infusión en la caja de cartón hasta que esté listo para usar con el fin de proteger de la luz.

6.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cualquier producto no usado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Use sólo soluciones transparentes y envases sin daños.

Para uso único.

Cualquier solución no usada y la bolsa/botella deben ser adecuadamente eliminadas, de acuerdo a los requerimientos locales.

Para ser usado inmediatamente después de que la bolsa/botella ha sido abierta.

Ciprofloxacino es compatible con solución isotónica de cloruro de sodio, solución Ringer, solución Ringer lactato, solución de glucosa 50 mg/ml (5%), **solución de glucosa 100 mg/mL (10%) y solución de glucosa 50 mg/ml (5%) con 2.25 mg/ml (0.225%) o 4.5 mg/ml (0.45%) de solución de cloruro de sodio. 24 horas, almacenado entre 2°C y 8°C, para el producto reconstituido/diluido en condiciones asépticas validadas.**

La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente para material particulado y decoloración, previo a la administración. La solución reconstituida es transparente e incolora.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por:

Fresenius Kabi Norge AS,
P.O. Box 430, NO-1753 HALDEN, Noruega

Importado y distribuido en Chile por:

Fresenius Kabi Chile Ltda.
Pintor Cicarelli 235, San Joaquín- Santiago