República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-464-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 28 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-64266941-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-64266941-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma KLONAL S.R.L., solicita el cambio de condición de expendio y cambio de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CIRFLOX G / CIPROFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, CIPROFLOXACINA (COMO CLORHIDRATO MONOHIDRATO) 200 mg/100 ml; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CIPROFLOXACINA (COMO CLORHIDRATO MONOHIDRATO) 250 mg – 500 mg; autorizado por el Certificado N° 45.724.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Ley N° 16.463 y del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que existen en plaza productos con similar formulación y condición de expendio a la peticionada.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma KLONAL S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CIRFLOX G / CIPROFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, CIPROFLOXACINA (COMO CLORHIDRATO MONOHIDRATO) 200 mg/100 ml; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CIPROFLOXACINA (COMO CLORHIDRATO MONOHIDRATO) 250 mg – 500 mg; a cambiar la condición de expendio del producto antes mencionado, la que en lo sucesivo será de VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma KLONAL S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada en el artículo anterior, el nuevo proyecto de prospectos obrante en los documentos IF-2019-105707061-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.724, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-64266941-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.01.28 12:35:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.28 12:36:00 -03:00

CIRFLOX G
CIPROFLOXACINA
Comprimidos recubiertos – Inyectables

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS:

Comprimidos recubiertos:

Cada comprimido recubierto contiene:

Ciprofloxacina	250 mg	500 mg
Talco	11 mg	11mg
Estearato de magnesio	1 mg	1 mg
Dióxido de silicio coloidal	28 mg	28 mg
Almidón de maíz	100 mg	100 mg
Lactosa c.s.p	850 mg	850 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	12 mg	12 mg
Polietilenglicol 400	3 mg	3 mg
Polietilenglicol 6000	3 mg	3 mg
Dióxido de titanio	0.5 mg	0.5 mg
Tartrazina		0.1 mg

Inyectable:

Cada frasco ampolla contiene:

Ciprofloxacina	200 mg
Agua destilada c.s.p.	100 ml

ACCION TERAPÉUTICA:
"Quinolonas antibacterianas: Fluoroquinolonas" (según clasificación ATC J01MA).

INDICACIONES:
Adultos: Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles a la ciprofloxacina: infecciones de las vías urinarias.
La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un proceso dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismos, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patón 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 antimicrobiano antes de prescribir piperacilina/tazobactam.
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 se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina".

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Tecnico

Nicolás Santander
GERENTE GENERAL

(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, Socidades Científicas reconocidas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y PROPIEDADES:

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:
Ciprofloxacina es una Quinolona antibacteriana: Fluoroquinolona.
Los efectos bactericidas resultan de la interferencia con la enzima ADN-girasa la cual es necesaria para le síntesis de ADN bacterial.

Microbiología: Ciprofloxacina tiene actividad in vitro contra un amplio rango de bacterias gram positivas y gram negativas.
Aerobios gram positivos: *Staphylococcus aureus (*meticilina susceptibles, *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae y Streptococcus pyogenes.*
Enterococcus faecalis, algunas cepas solo moderadamente susceptibles.
Aerobios gram negativos: *Citrobacter diversus, Citrobacter freundii., Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella* pneumoniae., *Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Enterobacter cloacae, Pseudomona aeruginosa, Serratia marcescens.*

Ciprofloxacina tiene actividad in vitro e in vivo en las siguientes cepas de microorganismos.
Aerobios gram positivos: *Staphylococcus aureus (*meticilina susceptibles, *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae y Streptococcus pyogenes.*
Enterococcus faecalis, algunas cepas solo moderadamente susceptibles.
Aerobios gram negativos: *Citrobacter diversus, Citrobacter freundii., Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella* pneumoniae., *Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Enterobacter cloacae, Pseudomona aeruginosa, Serratia marcescens, Neisseira gonorrhoeae, Salmonella typhi, Shigella boidii, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei.*

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética de la ciprofloxacina es lineal en el rango de concentraciones de 200 a 400 mg administrado por vía intravenosa.

La vida media de eliminación es 5 a 6 horas y el clearance es de alrededor de35 litros-hs.
La biodisponibilidad de ciprofloxacina es de 70-80%, con una pérdida no sustancial en el metabolismo de primer paso.
Luego de la administración intravenosa, aproximadamente entre un 50 a 70% de la dosis es excretada por orina como droga inalterada.
La unión de ciprofloxacina a proteínas plasmásticas es de un 20 a 40 %.
Los estudio de la farmacocinética de la ciprofloxacina administrada por vía oral (única dosis) y endovenosa, indican que la concentración en sangre de la ciprofloxacina en sujetos con mayor a 65 años, en comparación con adultos jóvenes. La vida media de eliminación es aproximadamente 20% en estos pacientes.

KLONAL S.R.L.
Leonardo Jannello
Farmacéutico
Director Tecnico

Nicolás Santander
GERENTE GENERAL

Ya que se elimina por orina, la vida media en pacientes con afección renal es prolongada.

POSOLOGÍA-MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos:
Comprimidos (vía oral):
Infección de la vía urinaria:
Leve a moderada: 250 mg/12 hs por 7-14 días.
Severa y/o complicada: 500 mg/12 hs por 7-14 días.
Prostatitis crónica bacteriana:
Leve a moderada: 500 mg/12 hs por 28 días.

Inyectable (Vía endovenosa):
Infección de la vía urinaria:
Leve a moderada:200 mg/12 hs por 7-14 días.
Severa y/o complicada: 400 mg/12 hs por 7-14 días.
Prostatitis crónica bacteriana:
Leve a moderada: 400 mg/12 hs por 28 días.
Modo de administración: Deberá administrarse por infusión endovenosa lenta durante un período no menor a 60 minutos.

Insuficiencia renal:
Comprimidos (vía oral):
Clearance menor a 30 ml por minuto: 250-500 mg/18 hs por 7-14 días.
Hemodiálisis o diálisis peritoneal: 250-500 mg post-diálisis

Inyectable (Vía endovenosa):
Clearance menor a 30 ml por minuto: 200-400 mg/ 18 –24 hs.

CONTRAINDICACIONES:
La Ciprofloxacina está contraindicada en sujetos que presentan una hipersensibilidad conocida a este medicamento o a otros antimicrobionos quinolónicas.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:
-Utilice antibióticos solamente con la prescripción de un médico u odontólogo.
-No se automedique ni ofrezca antibióticos a otras personas.
-Cumpla con el tratamiento según lo indicado, respetando la dosis, horarios de la toma, el tiempo de tratamiento. No prolongue ni interrumpa el tratamienrto salvo que se lo indique el profesional.
-No utilice antibióticos que le hayan sobrado o que le hayan sobrado a otros.
-Lávese frecuentemente las manos con agua y jabón.
-Mantenga su calendario de vacunación al día.

Advertencias:

La seguridad y efectividad de la ciprofloxacina en pacientes menores a 18 años no ha sido establecida, excepto en el uso post inhalación de antrax, en embarazo

KLONAL S.R.L.
Leonardo Tannello
Farmaceutico
Director Técnico

KLONAL S.R.L.
Nicolás A. Santander
APODERADO

y lactancia no ha sido establecida.
Se han reportado convulsiones incremento de la presión intracraneal y psicosis tóxica en paciente tratados con quinolonas, incluyendo ciprofloxacina. Ciprofloxacina puede causar además, confusión, vértigo, temblores, alucinaciones, depresión y, raramente ideación suicida o intento de suicidio. Como con otras quinolonas, la ciprofloxacina debe ser administrada con precaución en pacientes con desórdenes en el SNC o en caso de sospecha de los mismos. Si estas reacciones ocurren en pacientes recibiendo ciprofloxacina, deberá discontinuarse el uso de la misma.
Ciprofloxacina no es indicado para tratar la sífilis, visto y considerando que el tratamiento de la gonorrea puede enmascarar los síntomas del lúes, se sugiere realizar los tests diagnósticos para dicha enfermedad de transmisión sexual con posterior seguimiento serológico al cabo de tres meses.
Se han reportado casos de colitis pseudomembranosa como consecuencia del empleo de agentes antimicrobianos cuya gravedad puede ser desde leve a severa; es por ello que es importante realizar un diagnóstico precoz, sobre todo en pacientes que presenten diarrea concomitante al uso de antimicrobianos. Los casos de severidad leve usualmente responden con la suspensión de las droga; mientras que en casos moderados a severos, se debe realizar un manejo hidroelectrolítico adecuado, administración de proteínas y tratamiento con antimicrobianos efectivos contra el *Clostridium difficcile.*
Se han reportado casos en pacientes recibiendo ciprofloxacina, de ruptura del tendón de Aquiles o tendones de la mano u hombro que han requerido intervención quirúrgica o discapacidad prolongada. Se deberá suspender la administración de la misma en pacientes que manifiesten ruptura del tendón, inflamación o dolor; recomendándose reposo hasta descartar el diagnóstico de tendinitis.

Precauciones:

General: La administración de profloxacina por vía intravenosa debe realizarse por infusión lenta durante un período de 60 minutos.
Quinolonas, incluyendo la ciprofloxacina pueden causar alteraciones del sistema nervioso central, incluyendo nerviosismo, agitación , insomnio, ansiedad o paranoia.
Cristales de ciprofloxacina son raramente encontrados en la orina de humanos, ya que la orina es ácida. Se debe evitar que el individuo posea una orina alcalina cuando está bajo tratamiento con ciprofloxacina. Además, dichos pacientes deben estar bien hidratados para evitar la concentración de la orina.
Durante el tratamiento con este medicamento, evitar la exposición al sol o a la incidencia de rayos ultravioletas en razón de existir riesgos de fototoxicidad.

Interacciones con otras drogas: Como con otras quinolonas, la ciprofloxacina puede incrementar los niveles séricos de la teofilina, aumentando también la vida media de la misma.
Como con otras quinolonas, la ciprofloxacina puede interferir con el metabolismo de la cafeína, disminuynendo el clearance dela misma y prolongando la vida media en suero.
Como otras quinolonas, la ciprofloxacina puede incrementar transitoriamente los niveles séricos de creatinina, cuando se está concomitantemente administrando ciclosporina.
Alteraciones de los niveles séricos de fenitoína (incrementados o disminuidos) han sido reporteados en pacientes que reciben comncomitantemente ciprofloxacina.

ELONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Tecnico

ELONAL S.R.L.
Nicolás
GERENTE GENERAL

La administración concomitante de ciprofloxacina con sulfonilurrea gliburide ha provocado en estos pacientes hipoglucemias severas. Se reportaron casos fatales.
Se he reportado que la ciprofloxacina potencia el efecto de la warfarina(anticoagulante) y de sus derivados. Cuando estas drogas se están administrando concomitantemente se debe monitorear el tiempo de protrombina u otro test de coagulación adecuado.
Probenecid interfiere con la secreción renal tubular de ciprofloxacina y produce un incremento en el nivel de ciprofloxacina en suero. Esto de be ser considerado cuando estas drogas se están administrando concomitantemente.
El uso prolongado puede provocar la proliferación de microorganismos no suceptibles.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Transtornos de fertilidad: Se realizaron tres ensayos in vivo de mutagénesis que resultaron negativos:
Ensayo de reparación del ADN en hepatocitos de rata
Ensayo de Micronúcleo(ratón)
Ensayo de Dominante letal (ratón).
Se realizaron ensayos de carcinogenicidad a largo tiempo en ratones y ratas. Se utilizaron dosis diarias de 750 mg/kg (ratón) y de 250 mg/kg (rata) durante un período de dos años. No hay evidencia que la ciprofloxacina provoque carcinogénesis o efectos tumorales en dichas especies.
Se realizaron estudios de fertilidad en ratas con una dosis oral de mayor a 100mg/kg (0,8 veces la dosis más alta recomendada en humanos 1200 mg basada en la superficie de área corporal) no revelando signos de trastornos.

Embarazo: Efectos teratogénicos: En Estados Unidos, se han realizado estudios de reproducción en ratas y ratones, utilizando dosis oral mayores a 100mg/Kg (0,8 y 0,4 veces la dosis más alta recomendada en humanos basada en la superficie de área corporal respectivamente) e intravenosa mayores a 30mg/Kg (0,24 y 0,12 veces la dosis más alta recomendada en humanos basada en la superficie de área corporal respectivamente). Dichos ensayos no revelaron daño fetal atribuido a la administración de ciprofloxacina. En conejos dosis orales de 30 y 100mg/Kg, producen disturbios gastrointestinales, los cuales provocan pérdida de peso en la madre y un aumento de la incidencia de aborto, pero no produce teratogénesis con estas dosis. Después de la administración intravenosa utilizando una dosis oral mayor a 20mg/Kg no se produce toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. Sin embargo no existen estudios en humanos, por lo tanto la ciprofloxacina debe solo utilizarse en el embarazo si los potenciales beneficios justifican los riesgos potenciales en el feto.

Lactancia: La ciprofloxacina se excreta por leche. Debido a los potenciales efectos adversos en los niños lactantes, se deberá interrumpir la lactancia o la administración de la droga, teniendo en cuenta la importancia de dicha droga para la madre.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad de la ciprofloxacina en pacientes menores a 18 años no ha sido establecida, excepto en el uso post inhalación de antrax. En este último caso la relación riego-beneficio indica que la administración de ciprofloxacina es adecuada.

Uso geriátrico: la seguridad y efectividad de ciprofloxacina en pacientes de más de 65 años y en pacientes más jovenes no fue diferente.

REACCIONES ADVERSAS:

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmacéutico
Director Tecnico

KLONAL S.R.L.
GERENTE GENERAL

Los eventos más frecuente reportados luego de la administración de ciprofloxacina intravenosa son: náusea, diarrea, disturbios en el SNC, reacciones en el sitio de administración (tromboflebitis, eritema), anomalías en el hígado (aumento de enzimas hepáticas) y eosinofilia.
Otros eventos que no tienen relación con la vía de administración utilizada, que ocurren en 1% o menos de los pacientes tratados con ciprofloxacina son:
Cardiovascular: colapso cardiovascular, infarto del miocardio y arritmia, taquicardia, trombosis cerebral, hipotensión y síncope.
SNC: convulsiones, paranoia, depresión, fobia, despersonalización, reacciones maníacas, ataxia, confusión, alucinaciones, insomnio, irritabilidad y letargo.
Renal, urogenital: falla renal, nefritis intersticial, cálculos renales, retención urinaria, ginecomastia, poliuria, vaginitis, también han sido reportados albuminuria, cristaluria y hematuria.
Respiratorio: embolismo pulmonar, disnea, edema pulmonar, hemoptisis, epistaxis.
Piel, hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, eritema multiforme /Síndrome Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrolisis epidérmica tóxica, vasculitis, angioedema, edema labial, facial, del cuello, de las conjuntivas, manos o extremidades inferiores, púrpura, fiebre, prurito, urticaria, candidiasis cutánea, hiperpigmentación, fotosensibilidad.
Sentidos: disminución visual aguda, visión borrosa, disminución auditiva.

Cambios en los parámetros de laboratorio: leucopenia, incremento atípico de linfocitos, elevación del calcio sérico, elevación de la glutamil transpeptidasa sérica, disminución del ácido úrico, disminución de las proteínas totales séricas, elevación del colesterol sérico.
Raramente ocurren: elevación de la amilasa sérica, disminución de la glucosa sanguínea, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimento, disminución del tiempo de protrombina, anemia hemolítica.

SOBREDOSIFICACIÓN:
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 /658-7777.
Optativamente otros centros de intoxicaciones.
Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: Luego de la evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde las ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado o Lavado gástrico, Carbón activado, Purgante salino (45 a 60 min. luego del C.A.), Hemodiálisis. Antídotos específicos, si existen.
Se debe mantener una adecuada hidratación y administrar antiácidos de magnesio y calcio, para reducir la absorción de ciprofloxacina. Solamente una pequeña cantidad de ciprofloxacina (<10%) es eliminada por hemodiálisis o luego de realizar diálisis peritonial.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:
Se debe alertar al paciente sobre las reacciones de hipersensibilidad que puede provocar la ciprofloxacina. Se deberá interrumpir el tratamiento ante el primer signo o síntoma como rash cutáneo u otra reacción alérgica.
Ciprofloxacina puede provocar letargo y vértigo, por lo tanto, los pacientes deben conocer como reaccionan a dicha droga antes de manejar automóviles, operar máquinas o desarrollar actividades coordinación o alerta mental.

KLONAL S.R.L.
Leonardo Jannello
Farmaceutico
Director Técnico

KLONAL S.R.L.
Nicolás A. Santander

Los pacientes deben ser avisados que la ciprofloxacina puede incrementar los efectos de la teofilina y de la cafeína.
Se han reportado la aparición de convulsiones en pacientes tratados con quinolonas, incluyendo la ciprofloxacina.
En embarazadas, en lactantes y en niños, la eficacia, condiciones de empleo y la tolerancia no están establecidas por lo que no se aconseja el empleo en estos pacientes.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:
Conservar en lugar fresco y seco al abrigo de la incidencia de la luz.

PRESENTACIONES:
10, 500 y 1000 Comprimidos recubiertos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo.
1 frasco ampolla y 500 frascos ampolla, siendo este último para uso hospitalario exclusivo.

Director Técnico: Leonardo Iannello
Farmacéutico
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 45.724

Fecha de última revisión: .../.../...

KLONAL S.R.L.
Lamadrid 802 - C.P. (B1878CZV) - Quilmes - Provincia de Bs. As., Argentina.
Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955

KLONAL S.R.L.
Leonardo Iannello
Farmaceutico
Director Tecnico

KLONAL S.R.L.
Nicolás Santander

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-105707061-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-64266941- KLONAL -Prospectos - Certificado N45724

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.28 08:25:41 -03:00

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.28 08:25:42 -03:00