



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 4032

BUENOS AIRES, 13 JUL 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007465-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto CIPRO 100 - CIPRO 200 / CIPROFLOXACINO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN, 100 mg/50 ml - 200 mg/100 ml, autorizado por el Certificado N° 38.624.

J,

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 391 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

GH



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 4032

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 300 a 325, 330 a 355 y 360 a 385, desglosando de fojas 300 a 325, para la Especialidad Medicinal denominada CIPRO 100 - CIPRO 200 / CIPROFLOXACINO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN, 100 mg/50 ml - 200 mg/100 ml, propiedad de la firma BAYER S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.624 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-007465-12-8

DISPOSICIÓN N° 4032

nc


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





PROYECTO DE PROSPECTO

**CIPRO® 100
CIPRO® 200
CIPROFLOXACINO 100/200 mg**

Solución Inyectable para infusión

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Ciprofloxacino 100 mg/50 mL de solución Inyectable para infusión (0,9% C1Na)

Cada frasco ampolla con 50 mL de solución para infusión contiene 100 mg de ciprofloxacino. Excipientes: ácido láctico en solución al 20 %, cloruro de sodio, ácido clorhídrico 1 N, agua para inyección. c.s.p 50,0 ml.

El contenido de sodio es de 177 mg (7,7 mmol).

Ciprofloxacino 200 mg/100 mL de solución Inyectable para infusión (0,9% C1Na)

Cada frasco ampolla con 100 mL de solución para perfusión contiene 200 mg de ciprofloxacino. Excipientes: ácido láctico en solución al 20 %, cloruro de sodio, ácido clorhídrico 1 N, agua para inyección. c.s.p 100,0 ml. El contenido de sodio es de 354 mg (15,4 mmol).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

El ciprofloxacino es un antibacteriano quinolónico sintético de amplio espectro. (Código ATC: J01MA02)

INDICACIONES

Infecciones complicadas y no complicadas causadas por gérmenes sensibles al ciprofloxacino

- *Infecciones de las vías respiratorias*

El ciprofloxacino se considera un tratamiento aconsejable para neumonías causadas por *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella*, *Staphylococcus*.

- *Infecciones del oído medio y senos paranasales*

Otitis media y de los senos paranasales (sinusitis), especialmente si están causadas por organismos Gram-negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus*.

- *Infecciones oculares*
- *Infecciones renales y/o del tracto urinario eferente*



- *Infecciones de los órganos genitales, incluyendo anexitis, gonorrea y prostatitis*
- *Infecciones de la cavidad abdominal (por ej.: del tracto gastrointestinal, de las vías biliares, peritonitis)*
- *Infecciones de la piel y partes blandas*
- *Infecciones osteoarticulares*
- *Septicemia*
- *Infecciones o riesgo inminente de infección (profilaxis) en pacientes inmunodeprimidos (por ej.: pacientes bajo tratamiento con drogas inmunosupresoras o que padecen neutropenia).*
- *Descontaminación intestinal selectiva de los pacientes inmunosuprimidos.*
- *Profilaxis de infecciones invasivas causadas por Neisseria meningitidis.*
- *Deben tenerse en cuenta las guías oficiales disponibles acerca del uso apropiado de los agentes antibacterianos*

Niños

- Infecciones urinarias complicadas y pielonefritis: el ciprofloxacino se puede administrar a los niños para el tratamiento, de 2ª o 3ª línea, de las infecciones urinarias complicadas y pielonefritis causadas por *Escherichia coli* (intervalo de edades examinado en los estudios clínicos: 1-17 años).
- Exacerbaciones pulmonares agudas de la fibrosis quística asociadas a *Pseudomonas aeruginosa* (intervalo de edades examinado en los estudios clínicos: 5-17 años).

El tratamiento sólo se iniciará después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, dados los posibles acontecimientos adversos relacionados con las articulaciones y tejidos vecinos. Se han efectuado ensayos clínicos con niños en las indicaciones enumeradas más arriba. La experiencia clínica con otras indicaciones es limitada.

Inhalación de Antrax (post exposición) en adultos y niños

Para reducir la incidencia o progresión de la enfermedad tras la exposición a aerosoles de *Bacillus Antracis*. Las concentraciones séricas de ciprofloxacino alcanzadas en los seres humanos sirven como variable de evaluación alternativa probable para predecir el beneficio clínico y proporcionan la base para esta indicación (ver "Propiedades farmacodinámicas").

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Propiedades farmacodinámicas



Mecanismo de acción

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

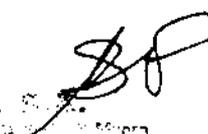
Mecanismo de resistencia

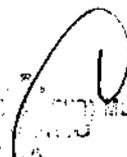
La resistencia *in vitro* al ciprofloxacino es frecuentemente causada por mutaciones de los sitios diana de la topoisomerasa IV y la ADN girasa a través de mutaciones secuenciales. Las mutaciones únicas pueden reducir la sensibilidad, en lugar de producir resistencia clínica, pero las mutaciones múltiples dan lugar, por lo común, a resistencia clínica al ciprofloxacino y a resistencia cruzada entre dentro del grupo de las quinolonas. Los mecanismos de resistencia que desactivan a otros antibióticos, tales como las barreras impermeables (frecuente en *Pseudomonas aeruginosa*) y los mecanismos de eflujo pueden afectar la susceptibilidad al ciprofloxacino. Se ha descrito resistencia mediada por plásmidos y codificada por el gen *qnr*. Los mecanismos de resistencia que inactivan las penicilinas, las cefalosporinas, los aminoglucósidos, los macrólidos y las tetraciclinas pueden no interferir en la actividad antibacteriana del ciprofloxacino. Los microorganismos resistentes a estos medicamentos pueden ser sensibles al ciprofloxacino.

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

Análisis de la sensibilidad in Vitro

Los criterios para interpretar las pruebas de sensibilidad del ciprofloxacino, aprobados por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), se presentan en el cuadro siguiente para el análisis de CIM (mg/L) o por el método de difusión del disco (diámetro de la zona [mm]) con un disco de ciprofloxacino de 5 mcg.


 DIRECCIÓN GENERAL
 DE FARMACOS Y PRODUCTOS
 SANITARIOS
 MINISTERIO DE SANIDAD
 CONSUMO Y SEGURIDAD
 ALIMENTARIA


 DIRECCIÓN GENERAL
 DE FARMACOS Y PRODUCTOS
 SANITARIOS
 MINISTERIO DE SANIDAD
 CONSUMO Y SEGURIDAD
 ALIMENTARIA



European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Valores críticos para el ciprofloxacino del CIM clínico (mg/L) y difusión del disco (mm) (2011-14-04, v1.3, www.escmid.org)

Microorganismo	Sensible	Resistente
	[mg/L] [mm]	[mg/L] [mm]
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 ≥ 22	> 1 < 19
Pseudomonas spp.	≤ 0,5 ≥ 25	> 1 < 22
Acinetobacter spp.	≤ 1 ≥ 21	> 1 < 21
Staphylococcus spp. ¹	≤ 1 ≥ 20	> 1 < 20
Streptococcus pneumoniae ²	≤ 0,125 ≥ 50	> 2 < 18
Haemophilus influenzae y Moraxella catarrhalis ³	≤ 0,5 ≥ 23	> 0,5 < 23
Neisseria gonorrhoeae ⁴	≤ 0,032	> 0,064
Neisseria meningitides ^{4,5}	≤ 0,03	> 0,06
Valores críticos no relacionados a especies ^{6,7}	≤ 0,5	> 1

¹ Staphylococcus spp.: los valores críticos del ciprofloxacino y del ofloxacino se relacionan con el tratamiento en dosis altas.

² S. pneumoniae de tipo salvaje no se considera sensible al ciprofloxacino y, por consiguiente, su resistencia se califica como intermedia.

³ Las cepas con CIM superiores al valor crítico S/I (S = Susceptible; I = Intermedio) son muy raras o aún no se han descubierto. La identificación y los análisis de sensibilidad a los antimicrobianos de estas cepas deben repetirse y, si se confirma el resultado, la cepa será enviada a un laboratorio de referencia. Mientras no haya pruebas de la respuesta clínica frente a cepas con valores confirmados de CIM superiores al valor crítico vigente de resistencia, se notificarán como resistentes. Haemophilus/Moraxella: Haemophilus influenzae puede mostrar una resistencia baja a las fluoroquinolonas (CIM del ciprofloxacino de 0,125 – 0,5 mg/L). No hay pruebas de que la resistencia baja revista importancia clínica en las infecciones respiratorias por H. influenzae.

⁴ Los criterios de difusión del disco para susceptibilidad microbiana aún no han sido determinados para anaerobios.

⁵ Los puntos críticos sólo son aplicables para el uso en la profilaxis de la enfermedad meningocócica.



6. Los valores críticos no relacionados a especies se han determinado principalmente sobre la base de datos FC/FD y son independientes de la distribución de los CIM en cada especie. Sólo se aplican a las especies a las que no se ha asignado un valor crítico específico y no a aquellas cuyo análisis de sensibilidad se desaconseja. La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas por lo que la información local sobre resistencia es deseable, sobre todo cuando se trata de infecciones graves.
7. Los puntos críticos son aplicables a una dosis oral de 500 mg x 2 (o tan baja como 250 mg x 2 para infecciones no complicadas del tracto urinario) a 750 mg x 2 y una dosis intravenosa de 400 mg x 2 a 400 mg x 3.

Los valores críticos del Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI, previamente NCCLS) se presentan en el cuadro siguiente para el análisis de la CIM (mg/L) o la prueba de difusión del disco (diámetro de la zona [mm]) con un disco de ciprofloxacino de 5 mcg.

Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI)

Valores críticos de CIM (mcg/L) y de la difusión del disco (mm) (Documento M100-S21 de CLSI, 2011)

Microorganismo	Sensible [mcg/mL] [mm]	Intermedio [mcg/mL] [mm]	Resistente [mcg/mL] [mm]
Enterobacteriaceae	<1 ^a >21 ^b	2 ^a 16 – 20 ^b	>4 ^a <15 ^b
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<1 ^a >21 ^b	2 ^a 16 – 20 ^b	>4 ^a <15 ^b
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1 ^a ≥21 ^b	2 ^a 16 – 20 ^b	≥4 ^a ≤15 ^b
Otras especies distintas de Enterobacteriaceae	≤1 ^a	2 ^a	≥4 ^a
<i>Staphylococcus</i> spp.	<1 ^a >21 ^b	2 ^a 16 – 20 ^b	>4 ^a <15 ^b
<i>Enterococcus</i> spp.	<1 ^a >21 ^b	2 ^a 16 – 20 ^b	>4 ^a <15 ^b
<i>Haemophilus</i> spp.	<1 ^d >21 ^e	– –	– –
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<0,06 ^f >41 ^f	0,12 – 0,5 ^f 28 – 40 ^f	>1 ^f <27 ^f
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,03 ^g ≥ 35 ^h	0,06 ^g 33-34 ^h	≥ 0,12 ^g ≤ 32 ^h
<i>Bacillus anthracis</i>	≤ 0,25 ^a	–	–
<i>Yersinia pestis</i>	–	–	–
<i>Francisella tularensis</i>	≤ 0,5 ⁱ	–	–

^a Esta norma interpretativa sólo se aplica a las pruebas de dilución con el caldo de Mueller-Hinton con ajuste catiónico (CAMHB) incubado en la atmósfera ambiental entre 35°C ± 2°C durante 16 a 20 horas para *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, otras especies no *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, y *Bacillus anthracis*; durante 20-24 horas para *Acinetobacter* spp., 24 horas para la *Y. pestis* (si el crecimiento es inaceptable incubar otras 24 horas).

^b Esta norma interpretativa sólo se aplica a las pruebas de difusión con disco, en las que se utiliza agar de Mueller-Hinton incubado en la atmósfera ambiental entre 35 ± 2°C durante 16-18 horas para *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., 20-24 horas para *Acinetobacter* spp.

- c Otras especies no Enterobacteriaceae, incluso las *Pseudomonas* (no la *P. aeruginosa*) y otros bacilos sin requisitos especiales de cultivo, sin fermentación por glucosa y gramnegativos, excepto por las especies *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Burkholderia cepacia*, *B. mallei*, *B. pseudomallei*, y *Stenotrophomonas maltophilia*. Los estándares de difusión del disco para el ciprofloxacino y los otros no Enterobacteriaceae mencionados antes no están establecidos por el CLSI.
- d Esta norma interpretativa sólo se aplica a los análisis de sensibilidad mediante difusión en caldo para *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* con el caldo del medio de análisis de *Haemophilus* (HTM) incubado en la atmósfera ambiental a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 20 – 24 horas
- e Esta norma interpretativa sólo se aplica a las pruebas de difusión en disco con *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* empleando HTM incubado en CO_2 al 5% a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 16 – 18 horas
- f Esta norma interpretativa sólo se aplica a las pruebas de sensibilidad basadas en agar (difusión del disco por zonas y dilución del agar por CIM) GC con un suplemento para el crecimiento al 1% a $36 \pm 1^{\circ}\text{C}$ (sin exceder los 37°C) en CO_2 al 5% durante 20 – 24 horas.
- g Esta norma interpretativa sólo se aplica a las pruebas de dilución con el caldo de Mueller-Hinton con ajuste catiónico (CAMHB) con un suplemento de LHB al 2.5 a 5% incubado en CO_2 al 5% a $36 \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 20-24 horas.
- h Esta norma interpretativa sólo se aplica a las pruebas de difusión en disco con en las que se utiliza agar de Mueller-Hinton con un suplemento de sangre de camero al 5% incubado en CO_2 al 5% a $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 20-24 horas.
- i Esta norma interpretativa sólo se aplica a las pruebas de dilución con el caldo de Mueller-Hinton con ajuste catiónico (CAMHB) con un suplemento de crecimiento definido al 2% incubado en aire ambiente a $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 48 horas.

Influencia de las condiciones analíticas

El tamaño del inóculo surte un efecto ligero sobre los análisis de la sensibilidad in vitro en presencia de cifras muy altas, mientras que los medios de crecimiento y la tensión del oxígeno no ejercen ninguna influencia significativa. El ciprofloxacino muestra una actividad ligeramente menor si se examina en condiciones de pH ácido.

Sensibilidad in vitro al ciprofloxacino

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

El ciprofloxacino ha mostrado actividad in vitro frente a cepas sensibles de los siguientes microorganismos:

Microorganismos grampositivos aerobios

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus (sensibles a meticilina)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus spp.



Microorganismos gramnegativos aerobios

<i>Aeromonas spp.</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Brucella spp.</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Pasteurella spp.</i>
<i>Francisella tularensis</i>	<i>Salmonella spp.*</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Shigella spp.</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Vibrio spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>	<i>Yersinia pestis</i>

Microorganismos anaerobios

Mobiluncus

Otros microorganismos

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae

Los microorganismos siguientes muestran un grado variable de sensibilidad al ciprofloxacino: *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, especies de *Campylobacter*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*.

Los microorganismos siguientes se consideran intrínsecamente resistentes al ciprofloxacino: *Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, microorganismos anaerobios (excepto por los *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus* y *Propionibacterium acnes*).

Inhalación de Antrax - Información adicional

Se han realizado estudios en animales infectados experimentalmente por inhalación de esporas de *Bacillus Antracis*, estos estudios revelan que los antibióticos actúan poco después de la exposición, impidiendo la aparición de la enfermedad puesto que el tratamiento disminuye el número de esporas en el organismo por debajo de la dosis infecciosa.

El uso recomendado en humanos se basa principalmente en la susceptibilidad in Vitro y



en datos experimentales en animales junto con datos limitados en humanos. Para prevenir la infección por ántrax en los seres humanos, en adultos, se considera eficaz dos meses de tratamiento con ciprofloxacino, con una dosis de 500 mg dos veces al día.

El médico tratante debe remitirse a documentos de consenso nacionales y / o internacionales acerca del tratamiento de antrax.

Las concentraciones medias séricas de ciprofloxacino asociados con una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia en el modelo de mono rhesus por inhalación de ántrax son alcanzados o superados en pacientes adultos y pediátricos que recibieron regímenes orales e intravenosos (ver "Posología y forma de administración").

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones séricas máximas medias, después de la infusión intravenosa del ciprofloxacino, se alcanzan al final de la infusión. La farmacocinética del ciprofloxacino resultó lineal en el intervalo posológico examinado (hasta 400 mg por vía intravenosa).

Concentraciones séricas medias de ciprofloxacino (mg/L) tras la administración intravenosa [Tiempo transcurrido desde el comienzo de la infusión (en horas)]

Tiempo (horas)	100 mg/L (infusión de 30 minutos)	200 mg/L (infusión de 30 minutos)	400 mg/L (infusión de 60 minutos)
0,50	1,80	3,40	3,20
0,75	0,80	1,40	3,50
1,00	0,50	1,00	3,90
1,50	0,40	0,70	1,80
2,50	0,30	0,50	1,20
4,50	0,20	0,30	0,70
8,50	0,10	0,10	0,40
12,50	0,04	0,10	0,20

Al comparar los parámetros farmacocinéticos obtenidos con las pautas de administración de dos o tres dosis diarias por vía intravenosa no se advirtió ningún signo de acumulación ni del ciprofloxacino ni de sus metabolitos.

La infusión intravenosa de ciprofloxacino por vía intravenosa de 200 mg durante 60 minutos o la administración oral de ciprofloxacino 250 mg, ambas administradas cada 12 horas, produjo un área bajo la curva (ABC) de concentración sérica equivalente

Distribución



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

Metabolismo

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

Eliminación

El ciprofloxacino se elimina fundamentalmente sin modificación por vía renal y, en menor medida, por vía extrarrenal.

Excreción del ciprofloxacino (% de la dosis)

	Administración oral		Administración intravenosa	
	Orina	Heces	Orina	Heces
Ciprofloxacino	44,7	25,0	61,5	15,2
Metabolitos (M1-M4)	11,3	7,5	9,5	2,6

La depuración renal varió entre 0,18 y 0,3 L/h.kg y la depuración corporal total, entre 0,48 y 0,60 L/h.kg. El ciprofloxacino sufre filtración glomerular y secreción tubular.

La depuración extrarrenal de ciprofloxacino obedece sobre todo a la secreción transintestinal activa y a su metabolización. El 1% de la dosis se excreta por vía biliar.

El ciprofloxacino está presente en la bilis en concentraciones elevadas.

Niños

En un estudio con niños, los valores de C_{max} y ABC no dependieron de la edad. No se observó ningún incremento notable de C_{max} ni de ABC tras aplicar dosis múltiples (10 mg/kg, tres veces al día). La C_{max} de 10 lactantes menores de 1 año con septicemia grave resultó de 6,1 mg/L (intervalo: 4,6 - 8,3 mg/L) tras la infusión intravenosa de 10 mg/kg durante 1 hora; y la de niños de 1 a 5 años, de 7,2 mg/L (intervalo: 4,7 - 11,8 mg/L). Los valores ABC alcanzaron 17,4 mg*h/L (intervalo: 11,8 - 32,0 mg*h/L) y 16,5 mg*h/L (intervalo: 11,0 - 23,8 mg*h/L) en los grupos etarios respectivos. Estos valores están comprendidos dentro del intervalo notificado para los adultos tratados con dosis terapéuticas. A juzgar por el análisis farmacocinético poblacional de niños con infecciones diversas, la semivida media prevista para los niños de aproximadamente 4



-5 horas y la biodisponibilidad de la suspensión oral, del 60%.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación:

Adultos

Dosis diaria recomendada de ciprofloxacino intravenoso en adultos

Indicaciones	Dosis diaria en mg para CIPRO® solución para infusión
Infecciones del tracto respiratorio (de acuerdo a la gravedad y al microorganismo)	400 mg 2 a 3 veces al día.
Infecciones del tracto urinario a) Aguda no complicada b) Complicadas	200 - 400 mg 2 veces al día. 400 mg 2 a 3 veces al día.
Infecciones genitales - Anexitis, prostatitis, epididimitis y orquitis	400 mg 2 a 3 veces al día
Diarrea	400 mg 2 veces al día.
Otras infecciones (véase indicaciones)	400 mg 2 veces al día
Infecciones especialmente Graves o potencialmente mortales, en particular con presencia de Pseudomonas, Staphylococcus o Streptococcus, como: Infecciones recurrentes en fibrosis quística Infecciones osteoarticulares Septicemia Peritonitis	400 mg 3 veces al día.
Inhalación de antrax (post exposición)	400 mg 2 veces al día

Niños y adolescentes:

Dosis recomendadas de CIPRO intravenosa en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino en mg para CIPRO intravenoso
Inhalación de antrax	2 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)
Infecciones en fibrosis quística	3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)
Infecciones urinarias complicadas y pielonefritis	3 x 6 mg/kg de peso corporal a 3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)

Ancianos (mayores de 65 años):

Los pacientes de edad avanzada deberían recibir dosis lo más bajas posible, dependiendo de la gravedad de sus afecciones y la depuración de creatinina. (ver: "Pacientes con insuficiencia renal y hepática").

Pacientes con Insuficiencia renal y hepática

Adultos

Pacientes con insuficiencia renal

Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

Depuración de creatinina (mL/min/1,73m ²)	Creatinina plasmática (mg/100 mL)	Dosis diaria total de ciprofloxacino
30 a 60	1,4 a 1,9	Máximo: 800 mg
Menor a 30	≥ 2,0	Máximo: 400 mg

- **Pacientes con Insuficiencia renal y hemodiálisis**

Si la depuración de creatinina varía entre 30 y 60 mL/min/1,73m² (insuficiencia renal moderada) o la concentración sérica de creatinina lo hace entre 1,4 y 1,9 mg/100 mL, la dosis diaria máxima de ciprofloxacino por vía intravenosa será de 800 mg al día.

Si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min/1,73m² (insuficiencia renal grave) o la concentración sérica de creatinina es igual o mayor que 2,0 mg/100 mL, la dosis diaria máxima de ciprofloxacino por vía intravenosa será de 400 mg al día en los días de diálisis (después de la sesión).

- **Pacientes con insuficiencia renal + diálisis peritoneal ambulatoria continua**

Adición de CIPRO® solución para infusión al dializado (intraperitoneal): 50 mg de ciprofloxacino / litro dializado, administrado 4 veces al día, cada 6 horas.

- **Pacientes con Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática no se requiere ningún ajuste posológico.

- **Pacientes con insuficiencia renal y hepática**

Si el aclaramiento de creatinina varía entre 30 y 60 mL/min/1,73m² (insuficiencia renal moderada) o la concentración sérica de creatinina lo hace entre 1,4 y 1,9 mg/100 mL, la dosis diaria máxima de ciprofloxacino por vía intravenosa será de 800 mg al día.

Si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min/1,73m² (insuficiencia renal grave) o la concentración sérica de creatinina es igual o mayor que 2,0 mg/100 mL, la dosis diaria máxima de ciprofloxacino por vía intravenosa será de 400 mg al día.

- **Niños**

No se ha investigado la posología adecuada para los niños con insuficiencia renal o hepática.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Uso intravenoso

CIPRO® debe administrarse mediante aplicación intravenosa durante un período de 60 minutos. La infusión lenta en una vena de gran calibre evita molestias al paciente y



reduce el riesgo de irritación venosa. La solución para infusión puede inyectarse en forma directa o previa adición a otras soluciones para infusión compatibles.

Salvo que se haya confirmado la compatibilidad con otras soluciones para infusión/fármacos, la solución para infusión se administrará siempre por separado. Los signos visuales de incompatibilidad comprenden, por ejemplo, precipitación, turbidez y cambio de color.

La incompatibilidad también ocurre cuando las soluciones para infusión o los fármacos presentan inestabilidad física o química con el pH de la solución (p. ej., penicilinas, soluciones de heparina), sobre todo si se combinan con soluciones ajustadas a un pH alcalino (pH de las soluciones para infusión CIPRO®: 3,9-4,5).

Sólo deben utilizarse soluciones limpiadas.

Instrucciones de uso y manipulación

Se recomienda no almacenar la solución para infusión en el refrigerador, puesto que puede ocurrir precipitación.

En caso de precipitación se re disuelve a temperatura ambiente.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración del tratamiento depende de la gravedad del proceso y de la evolución clínica y bacteriológica. Es imprescindible continuar el tratamiento hasta por lo menos 3 días después de que desaparezcan la fiebre o los síntomas clínicos. Duración media del tratamiento:

Adultos

- 1 día para la gonorrea aguda no complicada,
- hasta 7 días para las infecciones renales, de la vía urinaria y de la cavidad abdominal,
- durante todo el periodo de neutropenia de los pacientes con debilitamiento de las defensas corporales,
- durante 2 meses, como máximo, para la osteomielitis,
- y durante 7 a 14 días para todas las demás infecciones.

El tratamiento de las Infecciones estreptocócicas se extenderá, como mínimo, 10 días, debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por *Chlamydia* spp. también requieren un tratamiento mínimo durante 10 días.

Niños y adolescentes



Fibrosis quística: El tratamiento de las reagudizaciones pulmonares de la fibrosis quística asociadas a infecciones por *P. aeruginosa* de los niños (de 5 a 17 años) se extenderá durante 10 a 14 días.

Infecciones urinarias complicadas y pielonefritis: El tratamiento de las infecciones urinarias complicadas o de la pielonefritis por *Escherichia coli* se extenderá entre 10 y 21 días.

Inhalación de antrax (post exposición) en adultos y niños: la duración total del tratamiento por la inhalación de ántrax con ciprofloxacino es de 60 días.

COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD

Solución para infusión

CIPRO® solución para infusión (0,9% NaCl) es compatible con la solución salina fisiológica, la solución de Ringer y la solución de Ringer lactato, las soluciones de glucosa al 5% y al 10%, las solución de fructosa al 10% y la solución de glucosa al 5% con NaCl 0,225% o NaCl 0,45%. Si se mezclan las soluciones para infusión CIPRO® con soluciones compatibles, las soluciones resultantes se administrarán lo antes posible después de la mezcla por razones microbiológicas y de fotosensibilidad. Salvo que se haya confirmado la compatibilidad con otras soluciones para infusión/fármacos, la solución para infusión se administrará siempre por separado. Los signos visuales de incompatibilidad comprenden, por ejemplo, precipitación, turbidez y cambio de color.

La incompatibilidad ocurre cuando las soluciones para infusión o los fármacos presentan inestabilidad física o química con el pH de la solución (p. ej., penicilinas, soluciones de heparina), sobre todo si se combinan con soluciones ajustadas a un pH alcalino (pH de las soluciones para infusión CIPRO®: 3,9-4,5).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al ciprofloxacino, a otra quinolona o a cualquiera de los excipientes (ver: "Composición").

Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina (ver "Interacciones").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Infecciones severas y / o Infecciones por bacterias Gram-positivas o anaerobias.

Para el tratamiento de infecciones severas, infecciones por estafilococos e infecciones por bacterias anaerobias, CIPRO® debe utilizarse en combinación con un agente antibacteriano apropiado.

Infecciones por Streptococcus pneumoniae

CIPRO® no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por neumococo ya que su eficacia es limitada frente a Streptococcus pneumoniae.

Infecciones del tracto genital

Infecciones del tracto genital pueden ser causadas por ciertas cepas de Neisseria gonorrhoeae resistentes a las fluoroquinolonas. En infecciones del tracto genital donde se sospecha o se tiene la certeza de que la misma es debido a Neisseria gonorrhoeae, es particularmente importante obtener información sobre la existencia de resistencia local al ciprofloxacino y confirmar la sensibilidad en base a pruebas de laboratorio.

Trastornos cardíacos

Se asocia al CIPRO® con casos de prolongación del intervalo QT (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Como las mujeres tienden a tener intervalos QT basales más prolongados en comparación con los hombres, pueden ser más sensibles a medicamentos que prolongan el intervalo QT. Los pacientes ancianos pueden ser también más susceptibles a las reacciones medicamentosas sobre el intervalo QT. Se deben tomar precauciones con el uso concomitante de CIPRO® con fármacos que puedan provocar prolongación del intervalo QT (por ejemplo, la clase IA o antiarrítmicos III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo para prolongación del intervalo QT o torsade de pointes, por ejemplo, síndrome congénito de QT prolongado, desbalance electrolítico no corregido, como hipopotasemia o hipomagnesemia y enfermedades cardíacas como falla cardíaca, infarto de miocardio, o bradicardia.

Niños y Adolescentes

Como otros medicamentos de esta clase, el ciprofloxacino ha demostrado causar en animales inmaduros artropatía en articulaciones que soportan peso.

El análisis de los datos de seguridad disponibles para ciprofloxacino, utilizado en pacientes menores de 18 años, no mostraron evidencias de daños del cartílago o articulares relacionados con la droga. La utilización de CIPRO® para tratamientos distintos de la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística causada por la infección de Pseudomonas aeruginosa (niños de 5-17 años), infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis debido a la Escherichia Coli (niños de 1-17 años): y para el uso en inhalación de ántrax (post exposición) no ha sido estudiado.

Para otras indicaciones la experiencia es limitada.

Para la indicación de ántrax por inhalación (post-exposición), la evaluación del riesgo-beneficio indica que la administración de CIPRO® a los pacientes pediátricos es



apropiada. Para obtener información sobre la dosificación en la población pediátrica ver "Propiedades farmacodinámicas".

Reacciones de hipersensibilidad

En algunos casos pueden producirse hipersensibilidad y reacciones alérgicas luego de una única dosis; debe informarse inmediatamente al médico.

Las reacciones anafilácticas/anafilactoides pueden evolucionar excepcionalmente, a veces luego de la primera administración, a shock con riesgo para la vida del paciente. En estos casos, debe interrumpirse el tratamiento con CIPRO® y administrarse tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del shock).

Efectos sobre el tracto gastrointestinal

En el caso de diarrea severa y persistente, durante o después del tratamiento, debe consultarse al médico dado que este síntoma puede enmascarar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa de riesgo vital con posible desenlace fatal) que requiere tratamiento urgente. En tal caso, debe interrumpirse el tratamiento con CIPRO® e iniciar una terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 4 x 250 mg/día). Están contraindicados los antiperistálticos en esta situación.

Sistema hepatobiliar

Se han reportado casos de necrosis hepática y falla hepática con riesgo vital con CIPRO®. En el caso de cualquier signo o síntoma de enfermedad hepática (como anorexia, ictericia, orina oscura, purito, o abdomen blando) el tratamiento debe ser discontinuado. Puede haber un aumento temporario de las transaminasas, fosfatasa alcalina, o ictericia colestásica, especialmente en pacientes con daño hepático previo que son tratados con CIPRO®.

Sistema musculoesquelético

CIPRO® debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, porque los síntomas pueden ser exacerbados.

Con CIPRO® pueden ocurrir tendinitis y ruptura de tendón (predominantemente, el tendón de Aquiles) a veces bilateral, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Pueden ocurrir inflamación y rupturas de tendón aún luego de varios meses después de la discontinuación del tratamiento con CIPRO®. El riesgo de tendinopatías puede estar aumentado en pacientes ancianos o tratados simultáneamente con corticosteroides.



El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor de las enzimas 1A2 del citocromo P450 (CYP). Por eso, se pondrá especial atención cuando se administren simultáneamente otros fármacos metabolizados por la misma vía enzimática (p. ej., tizanidina, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina). La inhibición de la depuración metabólica de estos fármacos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, sus efectos indeseables específicos. (Véase: "INTERACCIONES").

Reacción en el lugar de la inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de aplicación con la administración intravenosa de CIPRO®. Estas reacciones son más frecuentes si el tiempo de infusión de 30 minutos o menor. Pueden manifestarse en forma de reacciones dérmicas locales que desaparecen rápidamente al terminar la infusión. Administraciones intravenosas posteriores no están contraindicadas a menos que la reacción empeore o sea recurrente.

Advertencia para conductores de vehículos

Las fluoroquinolonas, incluyendo el ciprofloxacino, pueden alterar la velocidad de reacción para conducir o para utilizar maquinaria debido a sus efectos sobre el SNC. Esto aplica sobre todo si el medicamento se combina con el alcohol.

Carga de Sodio para CIPRO® solución para infusión

En pacientes para los que la ingesta de sodio pueda resultar problemática por motivos médicos (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, fallo renal, síndrome nefrótico, etc.) deberá tenerse en cuenta la carga adicional de sodio. El contenido de sodio es de 177 mg (7,7 mmol) para CIPRO® 100 mg/50 ml de solución Inyectable para infusión. El contenido de sodio es de 354 mg (15,4 mmol) para CIPRO® 200 mg/100 ml de solución Inyectable para infusión.

Uso durante el embarazo y la lactancia Los datos disponibles sobre el uso de ciprofloxacino en mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa ni al feto o neonatal. Tomando como base los estudios en animales, no puede descartarse que la droga podría causar daño a cartílagos articulares en el organismo fetal inmaduro. Por lo tanto, el uso de CIPRO® no es recomendado durante el embarazo. Estudios en animales no han dado ninguna evidencia de efectos teratogénicos. (malformaciones)

4



El ciprofloxacino es excretado en la leche materna. Dado el riesgo potencial de daño articular, el uso de CIPRO® no es recomendado durante la lactancia.

Interacción con pruebas

La potencia del ciprofloxacino *in Vitro* puede interferir con el test de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* por suprimir el crecimiento bacteriano de micobacterias, causando falsos negativos en muestras de pacientes cocomitantemente recibiendo CIPRO®.

INTERACCIONES

Drogas conocidas por prolongar el intervalo QT

CIPRO®, como otras fluoroquinolonas, debe ser usada con precaución en pacientes simultáneamente tratados con drogas de las que se sabe que prolongan el intervalo QT, por ejemplo, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos.

Probenecid

El probenecid interfiere con la excreción renal del ciprofloxacino. La administración conjunta de medicamentos que contengan probenecid y CIPRO® aumenta las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino.

Tizanidina

La administración simultánea de ciprofloxacino y tizanidina durante un estudio clínico en sujetos sanos mostró un incremento en las concentraciones séricas de tizanidina (incremento C_{max} 7x, rango 4x a 21x; incremento ABC 10x, rango 6x a 24x). Asociado al incremento en la concentración sérica hubo una potenciación del efecto hipotensor y sedante. Medicamentos conteniendo tizanidina no deberán ser administrados simultáneamente con CIPRO® (ver también CONTRAINDICACIONES).

Teofilina

La administración conjunta de ciprofloxacino y teofilina puede producir un aumento indeseable de las concentraciones séricas de teofilina. Esto puede producir efectos indeseables inducidos por la teofilina que en raras ocasiones puede significar riesgo vital o resultados fatales, por lo que cuando resulte inevitable el uso de ambos fármacos, las concentraciones séricas de teofilina deberán ser cuidadosamente monitoreadas reduciendo adecuadamente la dosificación.

Otros derivados de xantina

La administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contienen cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), incrementaron las concentraciones séricas de derivados de las xantinas.

**Fenitoína**

Se observaron niveles alterados (aumentados o disminuidos) de fenitoína en pacientes recibiendo conjuntamente CIPRO® y fenitoína. Para evitar la pérdida de control de las convulsiones asociada con niveles disminuidos de fenitoína, y para prevenir efectos indeseables relacionados con sobredosis de fenitoína cuando CIPRO® es discontinuada, en pacientes recibiendo ambas drogas, se recomienda durante y brevemente después de la coadministración de CIPRO® y fenitoína, el monitoreo de la terapia con fenitoína, incluyendo mediciones de la concentración plasmática de fenitoína.

Metotrexato

La excreción tubular renal del metotrexato puede verse inhibida por la administración concomitante de CIPRO®, pudiendo resultar de ello niveles plasmáticos elevados de metotrexato. Esto podría conllevar un mayor riesgo de reacciones tóxicas asociadas al metotrexato. Por lo tanto, habrá que controlar cuidadosamente a los pacientes en tratamiento con metotrexato cuando esté indicado un tratamiento concomitante con CIPRO®.

AINes (antiinflamatorios no esteroides)

A partir de estudios experimentales se comprobó que la combinación de dosis altas de quinolonas (inhibidores de la girasa) con algunos antiinflamatorios no esteroides (ésto no se observó con ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

La administración simultánea con ciclosporina puede producir elevación transitoria de los valores séricos de creatinina; en estos casos se aconseja realizar un control frecuente de los valores de creatinina sérica (2 veces por semana).

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de CIPRO® con un antagonista de la vitamina K puede aumentar sus efectos anticoagulantes. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y estado general del paciente, de modo que la contribución de ciprofloxacino al aumento en el INR (Índice Internacional Normalizado) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la coadministración de CIPRO® con un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumon, o fluindiona).

Antidiabéticos orales

Se ha reportado hipoglucemia cuando fueron coadministrados CIPRO® y agentes antidiabéticos orales, principalmente sulfonilureas, presuntamente por intensificación de la acción del agente antidiabético oral.

Duloxetina



En los estudios clínicos se ha señalado que el uso concomitante de la duloxetina con los inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del citocromo P450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores ABC y C_{max} de la duloxetina. Aunque no se dispone de ningún dato clínico sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol

En un estudio clínico se comprobó que el uso concomitante de ropinirol más ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima CYP450 1A2, incrementaba la C_{max} y el ABC del ropinirol en un 60% y en un 84%, respectivamente. Se recomienda el ajuste de dosis según sea apropiado, monitoreando los efectos adversos relacionados a ropinirol, durante y poco después de la coadministración con CIPRO.

Lidocaína

Se ha comprobado que el uso concomitante de medicación conteniendo lidocaína más ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima CYP450 1A2, por sujetos sanos reduce el aclaramiento de la lidocaína, administrada por vía intravenosa, en un 22%. Aunque el tratamiento con lidocaína se ha tolerado bien, la administración concomitante puede dar lugar a una interacción con el ciprofloxacino, acompañado de efectos secundarios.

Clozapina

La concentración sérica de la clozapina y de la N-desmetilclozapina se incrementó en un 29% y en un 31%, respectivamente, tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino durante 7 días (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se aconseja la vigilancia clínica y el ajuste de la dosis de clozapina durante e inmediatamente después de la co-administración con CIPRO®.

Sildenafil

La C_{max} y ABC de sildenafil se incrementaron aproximadamente al doble en sujetos sanos después de una dosis oral de 50 mg de sildenafil administrado concomitantemente con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto deben tenerse precauciones, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios, cuando se prescriba CIPRO de forma concomitante con el sildenafil.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de ciprofloxacino luego de la administración oral puede ser clasificada como muy baja. Dependiendo de la especie individual, la DL50 luego de la infusión intravenosa es de 125 – 290 mg/kg.

RECEIVED
R. P. ...
S. ...

RECEIVED
M. ...
P. ...



Toxicidad crónica

Estudios de tolerabilidad crónica por sobre los 6 meses

- Administración oral

Las dosis de hasta 500 mg/kg y 30 mg/kg inclusive, fueron toleradas sin daño por ratas y monos, respectivamente. Cambios en los túbulos renales distales fueron observados nuevamente en algunos monos en el grupo de dosis más alta. (90 mg/kg)

- Administración parenteral

En monos se han registrado concentraciones elevadas de urea y creatinina, y cambios en los túbulos renales distales, en el grupo de dosis más alta. (20 mg/kg)

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad en ratones (21 meses) y ratas (24 meses) con dosis de hasta aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal por día en ratones y 125 mg/kg de peso corporal por día en ratas, (aumentado a 250 mg/kg de peso corporal por día luego de 22 semanas) no hubo evidencia de potencial carcinogénico a ningún nivel de dosis.

Toxicología reproductiva

Estudios de fertilidad en ratas

La fertilidad, el desarrollo intrauterino y postnatal de los jóvenes, y la fertilidad de la generación F1 no fueron afectados por el ciprofloxacino.

Estudios de embriotoxicidad

No mostraron evidencia de ninguna acción embriotóxica ni teratogénica del ciprofloxacino.

Desarrollo perinatal y postnatal en ratas

No se detectaron efectos en el desarrollo perinatal ni postnatal de los animales. Al final del período de cría, las investigaciones histológicas no evidenciaron ningún signo de daño articular en los jóvenes.

Mutagenicidad

Se han realizado ocho estudios *in Vitro* de mutagenicidad con ciprofloxacino.

Aunque dos de los ocho ensayos *in Vitro* (la prueba de mutación hacia adelante en células de linfoma de ratón, y la prueba de reparación del ADN en cultivo primario de hepatocitos de rata) fueron positivos, todos los sistemas de prueba *in Vivo*, cubriendo todos los puntos finales relevantes dieron resultados negativos.

Estudios de tolerabilidad articular

Como también se conoce para otros inhibidores de la girasa, el ciprofloxacino causa daño a las articulaciones grandes que soportan peso en animales inmaduros.



La magnitud del daño al cartílago varía de acuerdo con la edad, especie y dosis; el daño puede ser reducido disminuyendo el peso que soportan las articulaciones. Estudios con animales maduros (rata, perro) no revelaron evidencia de lesiones en cartílago. En un estudio en perros Beagle jóvenes, el ciprofloxacino a altas dosis (1,3 a 3,5 veces la dosis terapéutica) causó cambios articulares luego de dos semanas de tratamiento, que aún se observaban luego de cinco meses. A dosis terapéuticas, no se observaron efectos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentes en base a estudios clínicos realizados con ciprofloxacino (vía oral y parenteral) y clasificadas según las categorías de frecuencia de CIOMS III, se enumeran a continuación. (n total = 51621). Las frecuencias de RAM notificadas con CIPRO® se resumen en la siguiente tabla. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las RAM identificadas sólo durante la vigilancia post-comercialización, y para las que la frecuencia no pudo ser estimada, se enumeran bajo "no conocida".

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy raras: $< 1/10000$

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No Conocida
Infecciones e infestaciones		Sobreinfecciones micóticas	Colitis asociada a antibióticos (muy rara vez con posible desenlace fatal)		
Trastornos del sistema hemático y linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Pancitopenia (potencialmente fatal) Depresión medular (potencialmente fatal)	



Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No Conocida
Trastornos inmunitarios			Reacción alérgica Edema alérgico / angioedema	Reacción anafiláctica Shock anafiláctico (potencialmente mortal) Reacción tipo enfermedad del suero	
Trastornos metabólicos y nutricionales		Apetito e ingestión de alimentos disminuidos	Hiperglucemia Hipoglucemia		
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotriz / agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Sueños anormales Depresión (potencialmente culminante en comportamiento autodestructivo, como ideas o pensamientos suicidas y suicidio o intento de suicidio) Alucinaciones	Reacciones psicóticas (potencialmente culminante en comportamiento autodestructivo, como ideas o pensamientos suicidas y suicidio o intento de suicidio)	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareos Trastornos del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipoestesia Temblores Convulsiones (incluyendo status epiléptico) Vértigo	Migraña Trastornos de la coordinación Trastornos del olfato Hiperestesia Hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral)	Neuropatía periférica y polineuropatía
Trastornos oculares			Trastornos visuales	Distorsión de la visión cromática	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Pérdida de la audición	Trastornos de audición	



Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No Conocida
Trastornos cardíacos			Taquicardia		Prolongación QT. arritmia ventricular torsades de pointes **
Trastornos vasculares			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea (inclusive condiciones asmáticas)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Flatulencia		Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Alteración hepática Ictericia Hepatitis (no infecciosa)	Necrosis hepática (rara vez progresa a insuficiencia hepática potencialmente fatal)	
Lesiones de la piel y del tejido subcutáneo		Rash Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad Ampollas	Petequias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente mortal) Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)	Pustulosis exantematoza generalizada aguda
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Artralgias	Mialgias Artritis Hipertonía muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Rotura tendinosa (predominantemente del tendón de Aquiles) Exacerbación de los síntomas de miastenia gravis	



Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No Conocida
Trastornos renales y urinarios		Trastorno de la función renal	Insuficiencia renal Hematuria Cristaluria Nefritis tubulointersticial		
Trastornos generales y del lugar de administración	Reacción en el sitio de inyección	Dolor inespecífico Malestar general Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)	trastornos de la marcha	
Pruebas analíticas		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Nivel anómalo de protrombina Aumento de la amilasa		International normalized ratio (INR) aumentado (en pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K)

* Estas reacciones se notificaron durante el periodo post-comercialización y se observaron principalmente en pacientes con factores de riesgo adicional para la prolongación del intervalo QT (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").

Los efectos adversos siguientes pertenecen a una categoría de mayor frecuencia en los subgrupos de pacientes que reciben tratamiento por vía intravenosa o secuencial (primero por vía intravenosa y luego oral).

Frecuentes:	Vómitos, aumento transitorio de las transaminasas, exantema
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, trombocitemia, confusión y desorientación, alucinaciones, parestesias y disestesias, crisis convulsivas, vértigo, trastornos visuales, pérdida de la audición, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, ictericia, insuficiencia renal, edema, alteración pasajera de la función hepática,
Raros:	Pancitopenia, depresión de médula ósea, shock anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del olfato, trastornos de la audición, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, rotura tendinosa

Pacientes pediátricos

La incidencia de artropatía, mencionada antes, hace referencia a datos obtenidos en estudios con adultos. En los niños la artropatía se reporta como frecuente (ver: "Advertencias y precauciones especiales de uso").

SOBREDOSIS

Además de las medidas rutinarias de emergencia se recomienda monitorear la función renal, incluyendo pH urinario y acidificar, si es necesario, para prevenir la cristaluria.



Los pacientes deben mantenerse bien hidratados. Solamente una pequeña cantidad de ciprofloxacino (<10 %) es eliminada por hemodiálisis o diálisis peritoneal..

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.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

Debido a que la solución para infusión es fotosensible, el frasco solamente debe extraerse de su estuche en el momento de usarlo. A la luz diurna la efectividad completa de la solución sin diluir está garantizada por 3 días.

CIPRO® 100 / CIPRO® 200 no deberá ser usado después de su fecha de vencimiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No almacenar a temperaturas inferiores a 8 °C. Proteger de la luz. No conservar la solución para infusión en refrigerador.

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

PRESENTACIÓN

CIPRO® 100 INFUSION: Envases = 1 frasco-ampolla conteniendo 100 mg de ciprofloxacino en 50 mL de solución.

CIPRO® 200 INFUSION: Envases = 1 frasco-ampolla conteniendo 200 mg de ciprofloxacino en 100 mL de solución.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Schering PHARMA AG, Leverkusen Alemania.

Importado por BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD), Munro, Bs. As.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 38.624

Versión: CCDS 16

Fecha de revisión: