



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 4077

BUENOS AIRES, 17 JUL 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007358-12-9 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 y de rótulos para el producto CIPRO XR 500 / CIPROFLOXACINO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 500 mg; y CIPRO XR 1000 / CIPROFLOXACINO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 1000 mg, autorizado por el Certificado N° 38.624.

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 370 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

G



*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° 1.077

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 276 a 303, 307 a 334 y 338 a 365, desglosando de fojas 276 a 303, y de rótulos de fojas 304 a 306, 335 a 337 y 366 a 368, desglosando de fojas 304 a 306, para la Especialidad Medicinal denominada CIPRO XR 500 / CIPROFLOXACINO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 500 mg; y CIPRO XR 1000 / CIPROFLOXACINO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 1000 mg, 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

G₁₂



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°

4077

disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-007358-12-9

DISPOSICIÓN N° 4077

nc

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



4077

PROYECTO DE PROSPECTO

CIPRO® XR 500 / 1000

CIPROFLOXACINO

Comprimidos recubiertos de liberación modificada

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene:

Cipro® XR 500

Ciprofloxacino clorhidrato334,8 mg

Ciprofloxacino hidratado.....253,0 mg

(equivalentes a 500 mg de ciprofloxacino) en un excipiente de polivinilpirrolidona, estearato magnésico, sílice coloidal anhidro, ácido succínico, hipromelosa, polietilenglicol y dióxido de titanio.

Cipro® XR 1000

Ciprofloxacino clorhidrato.....669,4 mg

Ciprofloxacino hidratado.....506,0 mg

(equivalentes a 1000 mg de ciprofloxacino) en un excipiente de polivinilpirrolidona, estearato magnésico, sílice coloidal anhidro, ácido succínico, hipromelosa, polietilenglicol y dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

CIPRO® XR 500 comprimidos de liberación modificada

- Infecciones agudas no complicadas del tracto urinario (cistitis agudas) causadas por microorganismos sensibles al ciprofloxacino.

CIPRO® XR 1000 comprimidos de liberación modificada

- Infecciones agudas complicadas del tracto urinario, incluyendo la pielonefritis aguda no complicada,

Diagnóstico bacteriano causadas por microorganismos sensibles al ciprofloxacino:

BYER S.A.
 3 de febrero de 2003 - 11:00 AM
 VALERIA WILDEGER
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 RÚCULA PROFESIONAL Nº 15.552

BYER S.A.
 R. GONZÁLEZ 1800 - TEL. 444.0000
 S. M. A. 2003
 R. GONZÁLEZ

Deben tenerse en cuenta las guías oficiales disponibles con respecto al uso apropiado de agentes antibacterianos.



ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

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 mutaciones múltiples dan lugar, por lo común, a resistencia clínica al ciprofloxacino y a resistencia cruzada 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 gene qnr. Los mecanismos de resistencia que inactivan las penicilinas, 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 susceptibles al ciprofloxacino.

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

Análisis de la sensibilidad In Vitro.

Los criterios para interpretar las pruebas de sensibilidad al 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.

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)

REYER S.A.
R. GARCÍA - R. GARCÍA - R. GARCÍA
VALERIA VILLARROGER
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 15.111

PLB_CIPRO XR500-1000_CCDS7

REYER S.A.
R. GARCÍA - R. GARCÍA - R. GARCÍA
SOLINA ESPERANZA
APODERADA

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

1. Staphylococcus spp.: los valores críticos del ciprofloxacino y del ofloxacino se relacionan con el tratamiento en dosis altas.
2. Streptococcus pneumoniae: 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 debe ser 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 les 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



- e Esta norma interpretativa sólo se aplica a las pruebas de difusión en disco con *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* empleando HTM incubado en CO₂ al 5% a 35°C ± 2 °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 difusión del agar por CIM) GC con un suplemento para el crecimiento al 1% a 36 ± 1°C (sin exceder los 37°C) en CO₂ 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 CO₂ al 5% a 35 ± 2°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 carnero al 5% incubado en CO₂ al 5% a 35 ± 2°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 ± 2°C durante 48 horas.

Influencia de las condiciones analíticas

El tamaño del inóculo surte sólo 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 ácidas.

Sensibilidad in vitro al ciprofloxacino

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar según la región geográfica y el tiempo para determinadas especies, y disponer de información local sobre resistencias es conveniente, 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

LAB. S.A. - Centro Munro
CALLE DE LA VIGILANCIA
VALENCIA
PLB CIPRO XR500-1000 CCDS7
CO-ORDINADOR PROFESIONAL

BAYER S.A.
R. GARCÍA DE LA CRUZ - Centro Munro
Pág. 5 de 31
ANEXO 10



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*).

Propiedades farmacodinámicas

Absorción

Los comprimidos recubiertos de liberación modificada CIPRO están formulados para una liberación de la droga más lenta comparada con los comprimidos recubiertos tradicionales. Aproximadamente el 35% de la dosis está contenida en un componente de liberación inmediata, mientras que el 65% restante está contenida en una matriz de liberación diferida. Los comprimidos recubiertos de liberación modificada CIPRO están diseñados para liberar toda la dosis antes que el comprimido llegue a la región distal del intestino delgado.

La farmacocinética de los comprimidos recubiertos de liberación prolongada CIPRO no se altera con la coadministración de alimentos.

CIPRO® XR 500

Luego de la administración oral de CIPRO® XR 500, el ciprofloxacino es rápida y casi completamente absorbido. El área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática en función del tiempo que sigue a una dosis única es de 7,24 mg.h/L. (media geométrica) La concentración plasmática máxima de 1,42 mg/l (media geométrica) es alcanzada entre 1 y 4 horas después de la dosis.

En estado estacionario, la biodisponibilidad relativa es de 97%, (intervalo de confianza 90% :89 - 107%) lo que indica equivalencia de la formulación con respecto a la exposición sistémica cuando se comparan las dosis equipotentes de 250 mg 2 veces al día del

PLB_CIPRO XR500-1000_CCDS7

tratamiento estándar. La exposición a la droga en términos de ABC es aproximadamente de 7,77 mg.h/L. (media geométrica) Dentro de las 1 a 2,5 horas luego de la ingesta de una dosis de 500 mg el pico de concentración es de aproximadamente 1,54 mg/L (media geométrica), alcanzado durante el tratamiento de una vez al día con los comprimidos de CIPRO® XR 500. La vida media es de aproximadamente 5 horas. Las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino en estado estacionario al final del intervalo de dosis ($C_{24,ss}$) son de 0,033 mg/L (media geométrica). En el estado estacionario no se observa acumulación de la droga.

Las concentraciones urinarias de ciprofloxacino (mg/L) luego de una dosis única y en estado estacionario luego de la administración diaria de CIPRO® XR 500 se representan en la tabla siguiente:

Tiempo después de administrar la dosis de ciprofloxacino (horas)								
(Punto central del intervalo de recogida de la orina [intervalo de recogida])								
	Punto centra l	Intervalo de recogida	Punt o centr al	Intervalo de recogida	Punt o centr al	Intervalo de recogida	Punto centra l	Intervalo de recogida
	2	0 – 4	6	4 – 8	10	8 – 12	18	12 – 24
Concentración de ciprofloxacino (mg/L)								
	media	intervalo	medi a	intervalo	medi a	intervalo	media	intervalo
Dosis única	338	70 – 896	137	26 – 289	57	7.5 – 174	27	12 – 55
Estado estacionario	368	73 – 968	166	30 – 298	53	15 – 143	30	7,7 – 71

CIPRO® XR 1000

Luego de la administración oral de Cipro XR 1000, el ciprofloxacino es rápida y casi completamente absorbido. El área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática en función del tiempo que sigue a una dosis única es de 15,3 mg.h/L (media geométrica). La concentración plasmática máxima de 2,70 mg/L (media geométrica) es alcanzada entre 1 y 4 horas después de la dosis.

En estado estacionario, la biodisponibilidad relativa es de 98% (intervalo de confianza 90%: 91 - 105%) indicando equivalencia de la formulación con respecto a la exposición sistémica cuando se comparan las dosis equipotentes de 500 mg 2 veces al día del tratamiento estándar. La exposición a la droga en términos de ABC es aproximadamente de 15,3 mg.h/L (media geométrica). Dentro de las 1 a 4 horas luego de la ingesta de una dosis

de 1000 mg el pico de concentración es de aproximadamente 3,0 mg/L (media aritmética) alcanzado durante el tratamiento de una vez al día con los comprimidos de CIPRO® XR 1000. La vida media es de aproximadamente 5 horas. Las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino en estado estacionario al final del intervalo de dosis (C_{24ss}) son de 0,087 mg/l (media geométrica).

En el estado estacionario, no se observa acumulación de la droga.

Las concentraciones urinarias de ciprofloxacino (mg/L) luego de una dosis única y en estado estacionario luego de la administración diaria de CIPRO® XR 1000 se representan en la tabla siguiente:

Tiempo después de administrar la dosis de ciprofloxacino (horas)								
(Punto central del intervalo de recogida de la orina [intervalo de recogida])								
	Punto centra l	Intervalo de recogida	Punt o centr al	Intervalo de recogida	Punt o centr al	Intervalo de recogida	Punto centra l	Intervalo de recogida
	2	0 – 4	6	4 – 8	10	8 – 12	18	12 – 24
Concentración de ciprofloxacino (mg/L)								
	media	intervalo	medi a	intervalo	medi a	intervalo	media	intervalo
Dosis única	397	70 – 1614	294	30 – 1586	121	11 – 581	58	8,6 – 198
Estado de equilibrio	589	108 – 3030	359	26 – 1991	160	36 – 843	65	5,3 – 204

Distribución

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

Un Estudio de Dosis Única en sujetos sanos ha demostrado penetración de ciprofloxacino en tejido prostático luego de la administración de CIPRO® XR 1000 mg. Una a tres horas luego de la administración, la concentración media de ciprofloxacino fue mayor de 4 µg/g.

Metabolismo

Se han notificado pequeñas concentraciones de 4 metabolitos, identificados como desetilenciprofloxacino (M1), sulfociprofloxacino (M2), oxociprofloxacino (M3) y formilciprofloxacino (M4). M1 a M3 ejercen una actividad antibacteriana in vitro comparable

o menor que la del ácido nalidíxico. M4, el menos cuantioso, muestra una actividad antibacteriana prácticamente idéntica a la del norfloxacin en términos de actividad antimicrobiana in vitro.

Eliminación:

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

Excreción de ciprofloxacino (% de dosis) Administración oral

	orina	heces
Ciprofloxacino	44,7	25,0
Metabolitos (M1 - M4)	11,3	7,5

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

La depuración extrarrenal de ciprofloxacino obedece sobre todo a 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Salvo otra indicación médica, se recomienda la siguiente dosificación:

CIPRO® XR 500

- En infecciones agudas no complicadas del tracto urinario (cistitis agudas): 1 x 500 mg una vez al día.

CIPRO® XR 1000

- En infecciones agudas complicadas del tracto urinario o pielonefritis aguda no complicada: 1 x 1000 mg una vez al día.
- En diarrea bacteriana: 1 x 1000 mg una vez al día.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y efectividad de los comprimidos CIPRO® XR 500 mg o ni de los comprimidos CIPRO® XR 1000 mg en pacientes pediátricos y adolescentes de menos de 18 años de edad. (véase "Advertencias y precauciones").

BEYER S.A.
Calle de Orellana 1362 - (CHONCHI) MARI
VALERIA WILBERGER
APODERADA
CO-ORDINADORA TÉCNICA
FICHA PROFESIONAL N° 15.555

BEYER S.A.
R. GUTIÉRREZ
GERENTE GENERAL
MARIANA



Ancianos

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

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

• Pacientes con insuficiencia renal

CIPRO XR 500

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. (es decir, cuando la depuración de creatinina es menor o igual a 30 ml/min/1,73 m² o cuando la concentración plasmática de creatinina es igual o mayor a 2,0 mg/100 ml), incluyendo pacientes con diálisis renal o pacientes con trastornos de la función hepática.

CIPRO® XR 1000

No se requiere ajuste de dosis en pacientes cuya depuración de creatinina es de entre 30 y 60 ml/min/1,73 m² o cuando la concentración plasmática de creatinina es de entre 1,4 y 1,9 mg/ 100 ml.

En pacientes cuya depuración de creatinina es menor a 30 ml/min/1,73 m² o cuando la concentración plasmática de creatinina es mayor a 2 mg/100 ml, la dosis máxima diaria deberá ser de un comprimido recubierto de liberación modificada CIPRO® XR 500. No se recomienda el uso de comprimidos de CIPRO® XR 1000 en este grupo de pacientes.

• Pacientes con insuficiencia renal y hemodiálisis

En pacientes en los que la depuración de creatinina es menor a 30 ml/min/1,73 m² o cuando la concentración plasmática de creatinina es igual o mayor a 2,0 mg/100 ml, la dosis máxima diaria deberá ser de un comprimido recubierto de liberación modificada CIPRO® XR 500 en los días de diálisis después de la sesión. No se recomienda el uso de comprimidos de CIPRO® XR 1000 en este grupo de pacientes.

• Pacientes con insuficiencia renal + diálisis peritoneal ambulatoria continua

La dosis oral máxima debería ser de un comprimido recubierto de liberación modificada CIPRO® XR 500.

• 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 o la concentración sérica de creatinina lo hace entre 1,4 y 1,9 mg/100 mL, no se requiere ajuste de dosis.

Si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min/1,73m² o la concentración sérica de creatinina es igual o mayor que 2,0 mg/100 mL, la dosis diaria máxima debería ser de un



comprimido recubierto de liberación prolongada CIPRO® XR 500. No se recomienda el uso de comprimidos de CIPRO® XR 1000 en este grupo de pacientes.

Forma de administración

Uso oral

Los comprimidos recubiertos de liberación modificada CIPRO deben deglutirse enteros, con una pequeña cantidad de líquido. CIPRO® XR 500/1000 no debe ser triturado, ni partido, ni masticado durante la administración.

Los comprimidos pueden ingerirse independientemente de las comidas.

Si se ingieren con el estómago vacío, el principio activo se absorbe más rápido. En tal caso, los comprimidos no deben ser administrados sólo con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Si el paciente es incapaz de ingerir los comprimidos de CIPRO® XR, debido a la gravedad de su enfermedad o por otros motivos (por ejemplo, pacientes sujetos a nutrición entérica), se recomienda iniciar la terapia con la forma intravenosa de ciprofloxacino. La administración intravenosa inicial puede ser seguida por tratamiento con ciprofloxacino oral

Duración del tratamiento

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

Duración media del tratamiento:

- En infecciones agudas no complicadas del tracto urinario (cistitis agudas): 3 días con CIPRO® XR 500.
- En infecciones agudas complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis aguda no complicada: 7 - 14 días con CIPRO® XR 1000.
- En diarrea bacteriana: hasta 7 días con CIPRO® XR 1000.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al ciprofloxacino y otra quinolona o a cualquiera de los excipientes.

Administración simultánea de ciprofloxacino y tizanidina. (ver: "Interacciones").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

CIPRO® XR 1000

Insuficiencia renal

Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor a 30 ml/min/1,73 m² o concentración de creatinina sérica es igual o mayor a 2 mg/100 ml) deben recibir un

comprimido de Cipro XR 500 por día y no deben recibir comprimidos de CIPRO® XR 1000.
(ver: "pacientes con insuficiencia renal y hepática")



CIPRO® XR 500 y CIPRO® XR 1000

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 sobre el uso de ciprofloxacino (comprimidos diferentes a la formulación XR, suspensión o solución para infusión) en pacientes menores de 18 años, la mayoría de ellos con fibrosis quística, no dió indicios de lesiones articulares o cartilaginosas relacionadas con el fármaco. No se recomienda el uso de CIPRO® XR 500/1000 en pacientes menores de 18 años.

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, antiarrítmicos de clase IA o 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.

Reacciones de hipersensibilidad

En algunos casos pueden producirse hipersensibilidad y reacciones alérgicas, luego de la administración 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 requiriéndose tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del shock).

Efectos sobre el tracto gastrointestinal

En el caso de diarrea grave 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 iniciarse una terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 4 x 250 mg/día). Están contraindicados los antiperistálticos en esta situación.

PLB_CIPRO XR500-1000_CCDS7

DAVID S.A.
R.º 2002 (2002) AN
SANTA ROSA
AR.º 2002

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 dolor abdominal) 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.

Ante cualquier signo de tendinitis (hinchazón dolorosa, inflamación) debe consultarse al médico y discontinuarse el tratamiento antibiótico. Debe tenerse cuidado de mantener el miembro afectado en reposo y evitar cualquier ejercicio físico inapropiado. (ya que, de otro modo, puede aumentar el riesgo de ruptura del tendón)

CIPRO® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos asociados a tratamiento con quinolónicos.

Efecto sobre el sistema nervioso

CIPRO®, como otras fluoroquinolonas, es conocido por desencadenar convulsiones o disminuir el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o con historia de desórdenes previos del sistema nervioso central –SNC- (por ejemplo, bajo umbral convulsivo, historia clínica de trastornos convulsivos, riesgo sanguíneo cerebral disminuido, alteración orgánica cerebral o accidente vascular cerebral), CIPRO® sólo debe utilizarse cuando los beneficios del tratamiento se consideren superiores a los riesgos, dado que en estos pacientes se encuentran en riesgo aumentado debido a los posibles efectos indeseables sobre el SNC. Han sido reportados casos de status epiléptico. Si ocurren convulsiones, la administración de CIPRO® debe ser discontinuada.

Reacciones psiquiátricas pueden ocurrir aún luego de la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo CIPRO®. En casos raros, depresión o reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y comportamiento autodestructivo, como intento de suicidio o suicidio. En el caso de que el paciente desarrolle alguna de estas reacciones, CIPRO® debe ser discontinuado y deben tomarse medidas adecuadas.

BEYER S.A.
CALLE 132 - (BIOSEN) MUNDO
VALERIA WILDERGER
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
RICULA PROFESIONAL Nº 15.555

BEYER S.A.
CALLE 132 - (BIOSEN) MUNDO
SOLICITUD DE REGISTRO
Nº 15.555

4077

Se han reportado casos de polineuropatía sensorial o motora-sensorial que resultan en parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad, en pacientes recibiendo fluoroquinolonas incluyendo CIPRO®. Pacientes bajo tratamiento con CIPRO® deben ser aconsejados a informar a sus médicos antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.

Piel y tejidos blandos

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes en tratamiento con CIPRO® deben evitar la exposición directa y prolongada al sol o la luz ultravioleta. La terapia debe interrumpirse si se produce fotosensibilización (por ejemplo, reacciones cutáneas similares a quemaduras solares)

Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas del CYP 450 1A2. Deberá tenerse precaución cuando se administre simultáneamente otra medicación que se metabolice por la misma vía enzimática (pe. tizanidina, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropirinol, 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. (ver "Interacciones").

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.

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 que se encuentren recibiendo CIPRO®.

Ancianos: Los pacientes de edad avanzada deberían recibir dosis lo más bajas posible, de acuerdo con la gravedad de sus afecciones y la eliminación de creatinina (clearance).

Pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones severas en los tendones, incluyendo ruptura, con el tratamiento con cualquiera de las quinolonas referidas. Este riesgo es mayor en pacientes que reciben o hayan estado en tratamiento con corticosteroides. Usualmente la ruptura se observa en el tendón de Aquiles, o tendones de mano u hombro y pueden ocurrir durante o varios meses después de completar la terapia antibiótica. Los pacientes deben ser informados de dicho efecto adverso, aconsejándose la suspensión de la ingesta si se presenta alguno de los síntomas mencionados, e informando

inmediato a su médico.

Uso durante el embarazo y la lactancia

GUÍA DE USO (CIPRO®) MUMU
VALERIA Y
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ICULA PROTECCIÓN IV 10-11-11
FLB_CIPRO XR500-1000_CCDS7

DAVID S. A.
R. GONZÁLEZ 2-1-11
SISTEMA DE CONTROL
ALCOHOLICA



Los datos disponibles sobre el uso de ciprofloxacino en mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa ni al feto o neonatal. Los estudios en animales no indican toxicidad reproductiva. Tomando como base los estudios en animales, no puede descartarse que la droga pueda 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)

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.

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 IAy III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos..

Formación de complejos de quelación

La administración simultánea de CIPRO® (oral) y medicamentos que contengan cationes multivalentes y suplementos minerales (por ejemplo, calcio, magnesio, aluminio, hierro), poliméricos captadores de fosfato (p. ej. Sevelámero, carbonato de lantano), sucralfato o antiácidos y fármacos altamente tamponados (por ejemplo, didanosina en comprimidos) que contengan magnesio, aluminio o calcio, reduce la absorción de ciprofloxacino. Por lo tanto, CIPRO® debe ser administrado 1 - 2 horas antes o, por lo menos, 4 horas después de dichos preparados.

Esta restricción no es válida para los antiácidos que pertenecen a la clase de los bloqueadores de los receptores H₂.

Alimentos y productos lácteos

Deberá evitarse la administración conjunta de productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales solas (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio) y CIPRO® ya que podría reducirse la absorción del ciprofloxacino. Si embargo, el calcio contenido en la dieta como parte de los alimentos no influye significativamente en la absorción de ciprofloxacino.

Probenecid

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

BASEN S.A.

Metoclopramida

VALERIA WILDERGER

APODERADA

CO-DIRECTORA TÉCNICA

MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 15.552

BASEN S.A.
R. GUERRA GUERRA
SOLICITUD DE REGISTRO
A. GUERRA GUERRA



La metoclopramida acelera la absorción de ciprofloxacino por lo que las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan con mayor rapidez. No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad de ciprofloxacino.

Omeprazol

La administración concomitante de ciprofloxacino y medicamentos con omeprazol conlleva una ligera reducción de la C_{max} y el ABC del 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} x7, rango 4x a 21x; incremento ABC x10, rango 6x a 24x). Asociado con el incremento en la concentración sérica hay una potenciación del efecto hipotensor y sedante. Medicamentos conteniendo tizanidina no deben ser suministrados conjuntamente con CIPRO® (ver "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 pueden 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

El transporte tubular renal del metotrexato puede verse inhibido por la administración concomitante de CIPRO®, llevando potencialmente a un incremento de los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto puede incrementar el riesgo de reacciones tóxicas asociadas al metotrexato. Por ello, debe efectuarse un control cuidadoso de los pacientes



bajo tratamiento con metotrexato cuando se indica un tratamiento concomitante con CIPRO®.

AINES (antinflamatorios no esteroides):

Estudios en animales han demostrado que la combinación de dosis elevadas de quinolonas (inhibidores de la girasa) y determinados agentes antiinflamatorios no esteroides (pero no el ácido acetilsalicílico) pueden provocar convulsiones.

Ciclosporina

Se ha observado un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina cuando se administra simultáneamente ciprofloxacino y medicamentos conteniendo ciclosporina. Por lo tanto, es necesario realizar un control frecuente de las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes (dos 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 RIN (Razón Internacional Normalizada) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la co-administración 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 CYP450 1A2, tales como la fluvoxamina, puede provocar un incremento del ABC y C_{max} de la duloxetina. Si bien no existen datos clínicos sobre una posible interacción con la ciprofloxacina, efectos similares pueden esperarse si se los suministra simultáneamente.

Ropinirol

Fue demostrado en un estudio clínico que el uso simultáneo de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor medio de la isoenzima CYP450 1A2, provoca un incremento de la C_{max} y del ABC del ropinirol de 60 y 84% respectivamente. Se recomienda el control de los efectos indeseables relacionados con el ropinirol y ajustes de dosis según sea necesario, tanto durante como después de la administración concomitante con CIPRO®.

Lidocaina

Fue demostrado en sujetos sanos que el uso concomitante de lidocaina con ciprofloxacino, un inhibidor medio de la isoenzima CYP450 1A2, reduce la depuración de lidocaina



intravenosa en un 22%. Si bien el tratamiento con lidocaina fue bien tolerado, puede haber una posible interacción con ciprofloxacino asociado a efectos adversos luego de la administración conjunta.

Clozapina

La administración simultánea de 250 mg de ciprofloxacino durante 7 días aumenta la concentración sérica de clozapina y de N-demetilclozapina en un 29 y 31 % respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y después de la coadministración con CIPRO®.

Sildenafil

La Cmax y ABC de sildenafil se incrementaron aproximadamente al doble en sujetos sanos después de una dosis de 50 mg por vía oral administrada en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar CIPRO® concomitantemente con sildenafil, y se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios.

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.

Toxicidad crónica

Estudios de tolerabilidad crónica de más de 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 ligeramente 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.



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 cartilago varia 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 cartilago. 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 medicamento (RAM) en base a todos los estudios clínicos realizados con ciprofloxacino (vía oral y parenteral) y clasificadas según las categorías de frecuencia CIOMS III (n = 51621 pacientes) se presentan a continuación.

Las frecuencias de reacciones adversas 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 los antibióticos (muy raramente, con posible desenlace mortal)		
Trastornos hemolinfáticos		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Pancitopenia (potencialmente mortal) Mielodepresión (potencialmente mortal)	

CONSEJO TÉCNICO (ARTÍCULO 10) Munro
VALENTINA WILCHERGER
ABOGADA
CONSEJO TÉCNICO
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA



Clase de órgano o sistema	Frecuente s	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No conocida
Trastornos inmunitarios			Reacción alérgica Edema alérgico / angioedema	Reacción anafilácti ca Shock anafilácti co (potencia lmente mortal) Reacción tipo enfermed ad del suero	
Trastornos metabólicos y nutricionales		Apetito e ingestión de alimentos disminuidos	Hiperglucemi a Hipoglucemi a		

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 2032 • (51065HD) Munro
VALERIA WILDERGER
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 15 050

BAYER S.A.
 B. Gutiérrez 2032 • (51065HD) Munro
 012 554 5000
 www.bayer.com



Clase de órgano o sistema	Frecuente s	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No conocida
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotora / 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)	

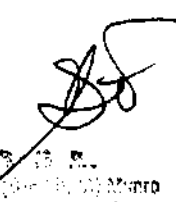
BENTON S.A.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN (C.I.)
 VALENTINA J. BERGER
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 19.552

BENTON S.A.
 R. G. 19.552 (C.I.)
 VALENTINA J. BERGER
 APODERADA



Clase de órgano o sistema	Frecuent s	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No conocida
Trastornos vasculares			Vasodilatació n Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea (incluye trastorno asmático)		
Trastornos digestivos	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinal es y abdominales Dispepsia Flatulencia		Pancreati tis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Alteración hepática Ictericia Hepatitis (no infecciosa)	Necrosis hepática (rara vez progresa ndo a insuficien cia hepática potencial mente mortal)	


RICARDO CORDERO S.A.
 Ricardo Cordero 3352 - (21305FHE) Munro
VALERIA WILBERGER
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL Nº 17.557


RICARDO CORDERO S.A.
 R. Cordero 3352 - (21305FHE) Munro
 S. L. A. C. S. A. C.
 APODERADA



Clase de órgano o sistema	Frecuente s	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No conocida
Lesiones de la piel y del tejido subcutáneo		Rash Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilid ad Ampollas	Petequia s Eritema multiform e Eritema nodoso Síndrom e de Stevens- Johnson (potencia lmente mortal) Necrólisi s epidémi ca tóxica (potencia lmente mortal)	Pustulosis exantemat osa generaliza da aguda (AGEP)

DENTEL S.A.
 Ricardo Cruzado Cruz - (Lic. 038910) Munro
 VALERIA MILBERGER
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 LIC. PROFESIONAL N° 15 600

DENTEL S.A.
 Ricardo Cruzado Cruz - (Lic. 038910) Munro
 DENTEL S.A. MUNRO
 DENTEL S.A. MUNRO



Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No conocida
Trastornos del aparato locomotor		Artralgia	Mialgias Artritis Aumento del tono muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Rotura tendinosa (sobre todo del tendón de Aquiles) Exacerbación de los síntomas de miastenia gravis	
Trastornos renales y urinarios		Alteraciones de la función renal	Insuficiencia renal Hematuria Cristaluria Nefritis tubulointersticial		
Trastornos generales y del lugar de administración		Dolor inespecífico Malestar general Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)	Trastornos de la marcha	

R. GARCÍA S.A.
 Ricardo García S.A. (BIOGEN) Munro
 VALERIA WILBERGER
 ABOGADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 10 777

R. GARCÍA S.A.
 R. GARCÍA S.A. (BIOGEN) Munro
 SIGMA S.A. S. de R.L.
 ABOGADA

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No conocida
Investigaciones		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Valor anómalo de protrombina Aumento de la amilasa		Razón Intermiccional Normalizada (RIN) aumentada (en pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K)

*Estos eventos se reportaron durante el período posterior a la comercialización y se observaron mayormente entre los pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT (ver "Precauciones y Advertencias").

Los siguientes efectos adversos tuvieron una categoría de frecuencia mayor en los subgrupos de pacientes que recibieron tratamiento por vía intravenosa o secuencial (de vía intravenosa a vía oral):

Comunes	Vómitos, aumento transitorio de las transaminasas, rash
Poco comunes	Trombocitopenia, trombocitemia, confusión y desorientación, alucinaciones, parestesias y disestesias, crisis, vértigo, alteraciones visuales, pérdida de la audición, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, alteración transitoria de la función hepática, ictericia, insuficiencia renal, edema
Raros	Pancitopenia, mielodepresión, shock anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del olfato, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, rotura tendinosa

SOBREDOSIS

En algunos casos de sobredosis oral aguda se ha reportado intoxicación renal reversible.

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 adecuadamente hidratados. Los antiácidos que contienen calcio o magnesio pueden reducir la absorción de ciprofloxacino en sobredosis. Solamente una pequeña cantidad de ciprofloxacino (< 10%) es eliminada por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación:

En Argentina: 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

PRESENTACIONES

Cipro® XR 500: envase con 5 comprimidos.

Cipro® XR 1000: envase con 7 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No almacenar a temperaturas superiores a los 30 °C.

Cipro® XR 500 y 1000 no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento.

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

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Elaborado por Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD), Munro, Pcia. de Buenos Aires

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.624

Venta bajo receta archivada

Versión: CCDS7

Fecha última revisión:

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

VALERIA WILBERGER

ANCOGRADA

COORDINADORA TÉCNICA

MATRÍCULA PROFESIONAL N° 15.552

PLB_CIPRO XR500-1000_CCDS7

BAYER S.A.

R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

S. L. WILBERGER

COORDINADORA TÉCNICA



PROYECTO DE RÓTULO

CIPRO® XR 500

CIPROFLOXACINO

Comprimidos recubiertos de liberación modificada

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

5 comprimidos recubiertos de liberación modificada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene:

Cipro® XR 500

Ciprofloxacinó clorhidrato 334,8 mg

Ciprofloxacinó hidratado..... 253,0 mg

(equivalentes a 500 mg de ciprofloxacinó) en un excipiente de polivinilpirrolidona, estearato magnésico, sílice coloidal anhidro, ácido succínico, hipromelosa, polietilenglicol y dióxido de titanio.

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No almacenar a temperaturas superiores a los 30 °C.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Argentina.

Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD) Munro, Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 38.624

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILBERGER
APROBADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.000

PLB_CIPRO XR500-1000_CCDS7

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SOLANO, FRANCISCO
FARMACÉUTICO



Fecha de vencimiento: Partida-Serie:

PROYECTO DE RÓTULO

CIPRO® XR 1000

CIPROFLOXACINO

Comprimidos recubiertos de liberación modificada

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

7 comprimidos recubiertos de liberación modificada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene:

Cipro® XR 1000

Ciprofloxacino clorhidrato.....669,4 mg

Ciprofloxacino hidratado.....506,0 mg

(equivalentes a 1000 mg de ciprofloxacino) en un excipiente de polivinilpirrolidona, estearato magnésico, sílice coloidal anhidro, ácido succínico, hipromelosa, polietilenglicol y dióxido de titanio.

POSOLÓGIA

Según prescripción médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No almacenar a temperaturas superiores a los 30 °C.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Argentina.

Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD) Munro, Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Valeria Vilchberger
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 40.000

PLB_CIPRO XR500-1000_CCDS7

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652
Munro, Buenos Aires
Argentina

Certificado: N° 38.624



Fecha de vencimiento:

Partida-Serie

BRYON S.A.
 R. GIL/Ingeniero - (Especialidad) Muro
 VALENTIA WILDMERGER
 APODERADA
 CONSTRUCTORA TÉCNICA
 C.C.P. LA PROFESIONAL N° 10 555

BRYON S.A.
 R. GIL/Ingeniero - (Especialidad) Muro
 SILENE 4457 210
 APODERADA