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

DISPOSICIÓN Nº 4090

BUENOS AIRES, 17 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007360-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; 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 5% / CIPROFLOXACINO, forma farmacéutica y concentración: GRANULADO PARA SUSPENSIÓN 5 g, autorizado por el Certificado Nº 38.624.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 402 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 4090

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos y de rótulos de fojas 287 a 400, desglosando de fojas 287 a 324, para la Especialidad Medicinal denominada CIPRO 5% / CIPROFLOXACINO, forma farmacéutica y concentración: GRANULADO PARA SUSPENSIÓN 5 g, propiedad de la firma BAYER S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 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 Nº 1-0047-0000-007360-12-4

DISPOSICIÓN Nº

nc 4090

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

A.N.M.A.T. FOLIO 281 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

CIPRO® 5%

CIPROFLOXACINO 5% P/V

Granulado para suspensión

Vía oral

Venta bajo receta archivada — Industria Alemana

100 ml

COMPOSICIÓN

Cada frasco con granulado para suspensión contiene:

ciprofloxacino 5,000 g.

Excipientes: eudragit NE 30 D, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa, polisorbato 20 y polividona 25.

Cada frasco con diluyente contiene: sabor a frutillas, lecitina NF/ Triglicéridos de cadena media (30%/70%), triglicéridos de cadena media, sacarosa micronizada y agua purificada c.s.p 93,000ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Infecciones no complicadas y complicadas producidas por patógenos sensibles al ciprofloxacino:

- Infecciones de las vías respiratorias
  El ciprofloxacino puede ser considerado un tratamiento aconsejable para neumonías causadas por *Klebsiella spp, Enterobacter spp, Proteus spp, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus spp, Moraxella catarrhalis, Legionella spp. y Staphylococcus.*
- Infecciones del oído medio (otitis media) y de los senos paranasales (sinusitis) especialmente si están causadas por organismos Gramn-egativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus.*

BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 1652 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILDBERGER
APODERADA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICA PROFESIONAL

- 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 o de las vías biliares, peritonitis).
- Infecciones de la piel y tejidos blandos.
- Infecciones osteoarticulares.
- Sepsis.
- Infecciones o riesgo inminente de infección (profilaxis) de pacientes inmunodeprimidos (por. ej., pacientes bajo tratamiento con drogas inmunosupresoras o que padecen neutropenia).
- Descontaminación intestinal selectiva de los pacientes inmunodeprimidos.
- Profilaxis de infecciones invasivas causadas por Neisseria meningitidis.

Deben tenerse en cuenta las guías oficiales disponibles con respecto al uso apropiado de 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").

BAYER S.A.
VALERIA WILLAMOLER
APODERADA
CO-DIRECTORA
MATRICULA PROFESIONAL

13.119

A.N.M.A.T. FOLIO 231 MESA DE ENTRADAS

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 traves 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 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 inhibitoria mínima (CIM) en más del doble.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VALERIA BILLIPRO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° [illegible]

A.N.M.A.T. FOLIO 290 MESA DE ENTRADAS

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.

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 [mg/L] [mm]	Resistente [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. 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

BAYER S.A. VALERIA CIPRO APODERADA TÉCNICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL

A.N.M.A.T. FOLIO 12 MESA DE ENTRADAS

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 3.

PFIZER S.A.
VALERIA WILLBERGER
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL

A.N.M.A.T. FOLIO 242 MESA DE ENTRADAS

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]
Pseudomonas aeruginosa	<1[a] >21[b]	2[a] 16 – 20[b]	>4[a] <15[b]
Acinetobacter 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]
Staphylococcus spp.	<1[a] >21[b]	2[a] 16 – 20[b]	>4[a] <15[b]
Enterococcus spp.	<1[a] >21[b]	2[a] 16 – 20[b]	>4[a] <15[b]
Haemophilus spp.	<1[d] >21[e]	– –	– –
Neisseria gonorrhoeae	<0,06[f] >41[f]	0,12 – 0,5[f] 28 – 40[f]	>1[f] <27[f]
• Neisseria meningitides	≤ 0,03[g] ≥ 35[h]	0,06[g] 33-34[h]	≥ 0,12[g] ≤ 32[h]
Bacillus anthracis • Yersinia pestis • Francisella tularensis	≤ 0,25[a] ≤ 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.

cc 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

BAYER S.A. Ricardo Gellen VALERIA WILDNER APODERADA CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 15.

A.N.M.A.T. FOLIO 253 MESA DE ENTRADAS

el CLSI.

d Esta norma interpretativa sólo se aplica a los análisis de sensibilidad mediante dilución 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°C ± 2 °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 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 dilución 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 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 ácida.

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 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

Aeromonas spp.	*Moraxella catarrhalis*
Brucella spp.	*Neisseria meningitidis*

VALERIA WILDERGER
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 15.5

A.N.M.A.T. FOLIO 294 MESA DE ENTRADAS

Citrobacter koseri	*Pasteurella spp.*
Francisella tularensis	*Salmonella spp.**
Haemophilus ducreyi	*Shigella spp.*
Haemophilius influenzae	*Vibrio spp.*
Legionella spp.	*Yersinia pestis*

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 freudii, 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, Enteroccus faecium, Listeria monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealitycum,* microorganismnos anaerobios (excepto por los *Mobiluncus, Peptostreptococus 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, impididiendo 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 se hace referencia debe remitirse a documentos de consenso a nivel nacionales y / o internacional documentos de consenso 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:

Después de la administración oral de dosis únicas de 250 mg, 500 mg y 750 mg de CIPRO® en comprimidos, el ciprofloxacino se absorbe de forma rápida y amplia, sobre todo a partir del intestino delgado, y alcanza las concentraciones séricas máximas de 1 a 2 horas después.
La biodisponibilidad absoluta se aproxima al 70 - 80%. Las concentraciones séricas máximas (C_{max}) y las áreas totales bajo las curvas de la concentración sérica frente al tiempo (ABC) aumentaron de manera proporcional a la dosis. La farmacocinética de CIPRO® suspensión oral 5% y 10%, es prácticamente idéntica a la de los comprimidos.

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

BAYER S.A.
Gutiérrez 3652 - (C1425EFD) Buenos Aires
VALERIA WEBER
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

A.N.M.A.T. FOLIO 246 MESA DE ENTRADAS

medida, por vía extrarrenal.

Excreción del ciprofloxacino (% de la dosis)

	Administración oral	
	Orina	**Heces**
Ciprofloxacino	44,7	25,0
Metabolitos (M_1-M_4)	11,3	7,5

La depuración renal varió entre 0,18 y 0,3 L/h.kg y la depuración orgánica 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 sepsis 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 es de aproximadamente 4 –5 horas y la biodisponibilidad de la suspensión oral, del 60%.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación:

Adultos

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino en mL para CIPRO suspensión oral 5% (número de cucharadas)
Infecciones del tracto respiratorio	2 x 10 mL a 2 x 15 mL

A.N.M.A.T. FOLIO 297 MESA DE ENTRADAS

(de acuerdo a la gravedad y al microorganismo)	(2 x 2 a 2 x 3 cucharadas)
Infecciones del tracto urinario: - agudas, no complicadas - cistitis en mujeres (antes de la menopausia) - complicadas	 2 x 10 mL a 2 x 15 mL (2 x 2 a 2 x 3 cucharadas) Dosis única de 10 mL (2 cucharadas) 2 x 10 mL a 2 x 15 mL (2 x 2 a 2 x 3 cucharadas)
Infecciones genitales -Gonorrea no complicada (incl. focos infecciosos extragenitales) -Anexitis, prostatitis, epididimo-orquitis	 Dosis única de 10 mL (2 cucharadas) 2 x 10 mL a 2 x 15 mL (2 x 2 a 2 x 3 cucharadas)
Diarrea	2 x 10 mL (2 x 2 cucharadas)
Otras infecciones (véanse Indicaciones)	 2 x 10 mL (2 x 2 cucharadas)
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales, en particular con presencia de *Pseudomonas*, *Staphylococcus* o *Streptococcus*, -Infecciones recidivantes de la fibrosis quística -Infecciones osteoarticulares -Sepsis -Peritonitis	2 x 15 mL (2 x 3 cucharadas)
Inhalación de antrax (post exposición)	2 x 10 mL (2 x 2 cucharadas)
Profilaxis de infecciones invasivas causadas por *Neisseria meningitidis*	Dosis única de 10 mL (2 cucharadas)

BAYER S.A.
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 278 MESA DE ENTRADAS

Niños y adolescentes

Dosis diarias recomendadas de CIPRO® oral en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino en mg para CIPRO® oral
Infecciones en fibrosis quística	2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo 750 mg por dosis)
Infecciones urinarias complicadas y pielonefritis	2 x 10 mg/kg de peso corporal a 2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo 750 mg por dosis)
Inhalación de antrax (post exposición)	**2 x 15 mg/kg de peso corporal (máximo 500 mg por dosis)**

Ancianos

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 oral de ciprofloxacino
30 a 60	1,4 a 1, 9	Máximo: 1000 mg
Menor a 30	≥ 2,0	Máximo: 500 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 oral será de 1000 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 oral será de 500 mg al día en los días de diálisis (después de la sesión).

BAYER S.A. ... 3552 ... MARIA WILBERGER APODERADA DIRECTORA TECNICA MAT. PROFESIONAL Nº ...

A.N.M.A.T. FOLIO 299 ENTRADAS

- **Pacientes con insuficiencia renal + diálisis peritoneal ambulatoria continua**
  La dosis oral máxima de ciprofloxacino debe ser de 500 mg. (1 x comprimido recubierto CIPRO® 500 mg ó 2 x comprimidos recubiertos CIPRO® 250 mg)
- **Pacientes con insuficiencia hepática**
  - En pacientes con insuficiencia hepática no se requiere ningún ajuste posológico.
- **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 oral será de 1000 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 oral será de 500 mg al día.
- **Niños**
  No se ha investigado la posología adecuada para los niños con insuficiencia renal o hepática.

Forma de Administración

Uso oral

La suspensión oral CIPRO® puede tomarse independientemente de las comidas. Si se ingieren con el estómago vacío, el principio activo se absorbe más rápido. En tal caso, la suspensión no debe ser administrada sólo junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, zumo de naranja enriquecido con calcio).

En caso de que el paciente fuera incapaz de ingerir la suspensión CIPRO® debido a la gravedad de la enfermedad o a otros motivos, (por ejemplo, pacientes con nutrición enteral) se recomienda iniciar el tratamiento con la forma intravenosa de ciprofloxacino. Tras la administración intravenosa puede continuarse el tratamiento con ciprofloxacino oral.

El producto reconstituido es una suspensión blanca a ligeramente amarillenta con olor a frutilla. Ocasionalmente, puede contener gotitas y partículas globulares amarillo-anaranjadas. Esto no afecta la calidad farmacéutica del producto.

5% (250 mg/5 mL)

Media cucharada (aproximadamente 2,5 mL de suspensión) contiene aproximadamente 125 mg de ciprofloxacino.

MARIA WILDERBUER
APODERADA
DIRECTORA TECNICA
PROFESIONAL

Una cucharada (aproximadamente 5 mL de suspensión) contiene aproximadamente 250 mg de ciprofloxacino.

Siempre debe emplearse la cuchara dosificadora graduada para obtener la dosis exacta al administrar la suspensión. No debe añadirse nada a la suspensión final mezclada de ciprofloxacino.

Preparación de la mezcla

El frasco pequeño contiene el principio activo, y el frasco grande, el disolvente. Abrir ambos frascos.

Reconstitución:

- Tapa a prueba de niños: presionar hacia abajo, siguiendo las instrucciones dadas en el tapón, mientras se gira a la izquierda.
- Verter totalmente los gránulos en el frasco grande con el líquido de suspensión. ¡No verter agua sobre la suspensión!
- Cerrar de nuevo el frasco grande, siguiendo las instrucciones dadas en el tapón, y agitar enérgicamente durante unos 15 segundos. A partir de entonces, la suspensión estará preparada y lista para usar.

Cómo tomar la suspensión lista para usar

Tomar la cantidad prescrita de la suspensión con la cuchara de medida. No masticar los gránulos presentes en la suspensión; simplemente deglutirlos. Se puede tomar un trago de agua después. Cerrar de nuevo el frasco correctamente, siguiendo las instrucciones dadas en el tapón. La suspensión lista para el uso se mantiene estable durante 14 días si se almacena en la heladera o a temperaturas ambientales menores de 30°C. Una vez terminado el tratamiento, no debe reutilizarse. **Cada vez que se desee utilizar, agitar vigorosamente durante unos 15 segundos.**

La marca 1/2 de la cuchara de medida graduada equivale a 2,6 ml (2,5 ml de la suspensión final) y la marca 1/1, a 5,2 ml (5,0 ml de la suspensión final). La cuchara graduada se debe utilizar para medir la cantidad prescrita de suspensión oral CIPRO® 500 mg/ 5 ml.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es imprescindible continuar el tratamiento hasta por lo menos 3 días

BAYER S.A.
VALERIA WILLINGER
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº

A.N.M.A.T. FOLIO 30 MESA DE ENTRADAS

después de que desaparezcan la fiebre o los síntomas clínicos. Duración media del tratamiento:

Adultos

- 1 día para la gonorrea y cistitis agudas no complicadas,
- hasta 7 días para las infecciones renales, de la vía urinaria y de la cavidad abdominal,
- durante todo el período 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 de 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 pacientes pediátricos (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.

CONTRAINDICACIONES

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

Administración simultánea 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

Gutiérrez 3560 - (B1636) - Olivos - Pcia. de Bs. As.
VALERIA WILLERGLR
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 14

A.N.M.A.T. FOLIO 302 MESA DE ENTRADAS

bacterias anaerobias, el ciprofloxacino debe utilizarse en combinación con un agente antibacteriano apropiado.

Infecciones por Streptococcus pneumoniae

Ciprofloxacino no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por neumococo debido a que la eficacia frente a Streptococcus pneumoniae es limitada.

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 N. gonorrhoeae, es particularmente importante obtener información acerca de la prevalencia 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, 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 miocardo, 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 paradle uso de ciprofloxacino,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 diferentes de la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística causada por la

DRA. M. A. VALERIA WITTBERGER APODERADA CO-DIRECTORA TÉCNICA CULA PROFESIONAL Nº 18.

infección de Pseudomonas aeuroginosas (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 de 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/anafilactoideas 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 aparato 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 requiera 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.

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 tendon (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 (edema doloroso, 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

Efectos 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 convulsivo, historia clínica de trastornos convulsivos, flujo sanguíneo cerebral disminuido, alteración orgánica cerebral o accidente cerebrovascular), CIPRO® sólo debe utilizarse cuando los beneficios del tratamiento se consideren superiores a los riesgos, dado que en estos pacientes existe riesgo de 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.

Se han reportado casos de polineuropatía sensorial o motora-sensorial que resultan en parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad, en pacientes recibiendo fluoroquinolonas, incluyendo CIPRO®. Debe aconsejarse a los pacientes bajo tratamiento

BAYER S.A.
VALERIA WILDHAGEN
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

con CIPRO® 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 a excesiva luz solar o ultravioleta . La terapia debe interrumpirse si se produce fotosensibilización. (por ejemplo. reacciones cutáneas similares a quemaduras solares)

Citocromo P450

El ciprofloxacino, como se sabe, un inhibidor de las enzimas 1A2 del citocromo P450 (CYP). Por esto, se pondrá especial atención cuando se administren simultáneamente otros fármacos metabolizados por la misma vía enzimática (p. ej. 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.

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)

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

VALERIA WILSERGER
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº

A.N.M.A.T. FOLIO 204 MESA DE ENTRADAS

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 concomitantemente recibiendo CIPRO®.

Carga de sacarosa de la formulación en suspensión

Como la suspensión oral contiene sacarosa, no debe administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa y galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa.

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 IZ y 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), polímeros 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, el ciprofloxacino 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 receptores H_2.

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 de ciprofloxacino. Sin embargo, el calcio contenido en la dieta como parte de los alimentos no afecta de modo significativo la absorción de ciprofloxacino.

Probenecid

BAYER S.A.
Gutiérrez 3982 - (1...)
VALERIA WILDBERGER
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
CÉDULA PROFESIONAL N...

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.

Metoclopramida

La metoclopramida acelera la absorción de ciprofloxacino oral por lo que las concentraciones plasmáticas 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 $C_{máx}$ y el ABC 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 Cmax 7x, rango 4x a 21x; incremento ABC 10x, rango 6x a 24x). Asociado al incremento en la concentración sérica hay 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 culdadosamente 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 poco tiempo después de

VALERIA WILDBERGER
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 15.550

A.N.M.A.T. FOLIO 320 MESA DE ENTRADAS

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, lo cual 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 (esto 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 RIN (Razón Internacional Normalizada) es difícil de evaluar. El RIN debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la co-administración de ciprofloxacino 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 Cmax de la duloxetina. Aunque no se dispone de ningún dato

BAYER S.A. LA WILSENCER MODERADA DIRECTORA TÉCNICA PROFESIONAL

A.N.M.A.T. FOLIO 307 MESA DE ENTRADAS

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 Cmax 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 ropirinol, durante y poco después de la coadministración con CIPRO®

Lidocaína

Se ha comprobado que el uso concomitante de medicación con lidocaína más ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima CYP450 1A2, por sujetos sanos reduce la depuración 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®.

Sildenafilo

la Cmax y ABC de sildenafilo se incrementaron aproximadamente el doble en sujetos sanos después de una dosis oral de 50 mg de sildenafilo administrado concomitantemente con 500 mg de ciprofloxacino. Deben tenerse precauciones, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios, cuando se prescriba CIPRO® de forma concomitante con el sildenafilo.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Toxicidad aguda

BAYER S.A.
Suárez 3652 - (C1437FBC) Capital Federal
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROFESIONAL Nº

A.N.M.A.T. FOLIO 310 MESA DE ENTRADAS

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 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.

A.N.M.A.T. FOLIO 311 MESA DE ENTRADAS

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 medicamento (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-

A.N.M.A.T. FOLIO 312 MESA DE ENTRADAS

comercialización, y para las que la frecuencia no pudo ser estimada, se enumeran bajo "no conocida".

Frecuentes: ≥1/100 a <1/10

Poco frecuentes: ≥1/1000 a <1/100

Raras: ≥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 de la médula osea *(potencialmente fatal)*	

BAYER S.A.
Valdez 3602 - (B1706EHD) Haedo
VALERIA WILBERGER
APODERADA
CO-DIRECTORA TECNICA
CIA PROFESIONAL

A.N.M.A.T. FOLIO 313 FOJAS INTRADAS

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 ingestion de alimentos disminuidos	Hiperglucemia Hipoglucemia		

BAYER S.A.
Cazadores 2152 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILBERGER
APODERADA
CO-DIRECTOR TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 15.562

A.N.M.A.T. FOLIO 314 INTRADA

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No Conocidas
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[i]

VALERIA WILDBERGER
APODERADA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 15.

A.N.M.A.T. FOLIO 315 MESA DE ENTRADAS

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No Conocida
Trastornos oculares			Trastornos visuales	Distorsión de la visión cromática	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Pérdida de la audición	Trastornos de audición	
Trastornos cardíacos			Taquicardia		Prolongación QT, arritmia ventricular torsades de pointes *[ii]
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	

BAYER S.A.
Apoderado
Co-Directora Técnica
Cédula Profesional Nº

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No Conocida
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminas as 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 fatal) Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente fatal)	Pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)

BAYER S.A.
VALERIA WILDINGER
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
LA PROFESIONAL Nº 15.

A.N.M.A.T. FOLIO 317 MESA DE ENTRADAS

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No Conocida
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	
Trastornos renales y urinarios		Trastorno 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	

BAYER S.A.
APODERADA
DIRECTORA TECNICA
LA PROFESIONAL Nº 15.

A.N.M.A.T. FOLIO 378 MESA DE ENTRADAS

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No Conocida
Pruebas analíticas		Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre	Nivel anómalo de protrombina Aumento de la amilasa		Razón Internacional Normalizada aumentado (en pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K)

* Estas reacciones se notificaron durante el período 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 tienen una 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, convulsiones, vértigo, trastornos visuales, pérdida de la audición, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, , ictericia, insuficiencia renal, edema, alteración transitoria de la función hepática.
Raros:	Pancitopenia, depresión de la medula osea, 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

BAYER S.A. Martín Osez - (Farmacéutico) Mario VALERIA WILDBERGER APODERADA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL N°

A.N.M.A.T. FOLIO 359 MESA DE ENTRADAS

estudios con adultos. En niños, la artropatía se reporta como frecuente (ver: "Advertencias y precauciones especiales de uso").

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, 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 / 4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

"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.

Conservar a temperaturas inferiores a 25 ° C.

No congelar. No invertir la caja. Una vez preparada, la suspensión puede conservarse durante 14 días en la heladera o a temperatura ambiente inferior a 30° C. Expirado este plazo, no debe utilizarse la suspensión final mezclada.

Cada vez que se utilice el producto, antes de la administración, se deberá agitar el frasco durante quince segundos.

Finalizado el tratamiento la suspensión sobrante debe desecharse.

No usar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

CIPRO® 5% P/V envases para preparar 100 ml de suspensión.

® Marca registrada de Bayer AG , Alemania.

Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Alemania.

BAYER S.A.
Matrícula 3552 - (Capital Federal)
...LERIA WILDBERGER
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
...A PROFESIONAL Nº 13...

A.N.M.A.T. FOLIO 320 MESA DE ENTRADAS

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

Versión: CCDS16

Fecha de última revisión:

BAYER S.A.
(B1605EHD) Munro
VALERIA PRILLINGER
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 15.5[illegible]

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO DE ESTUCHE

CIPRO® 5%

CIPROFLOXACINO 5% P/V

Granulado para suspensión

Venta bajo receta archivada — Industria Alemana

100 ml de suspensión

COMPOSICIÓN

Cada frasco con granulado para suspensión contiene:

Ciprofloxacino 5 g, en un excipiente de Eudragit NE 30 D, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa, polisorbato 20, polividona 25.

Cada frasco con diluyente contiene:

Sabor a frutillas, lecitina NF/ Triglicéridos de cadena media (30%/70%), triglicéridos de cadena media, sacarosa micronizada, agua purificada c.s.p 93 ml.

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

CIPRO® 5% envases para preparar 100 ml de suspensión.

"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.

Conservar a temperaturas inferiores a 25 ° C.

No congelar.

No invertir la caja.

Una vez preparada, la suspensión puede conservarse durante 14 días en la heladera o a temperatura ambiente inferior a 30° C. Cada vez que se utilice el producto, antes de la administración, se deberá agitar el frasco durante quince segundos.

Finalizado el tratamiento la suspensión sobrante debe desecharse.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

BAYER S.A.
Quintana 3352 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILLBERGER
APODERADA
CO-DIRECTOR TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 17

A.N.M.A.T. FOLIO 322 MESA DE ENTRADAS

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

Fecha de vencimiento:

Partida-Serie:

BAYER S.A.
Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILDBERGER
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
LA PROFESIONAL

A.N.M.A.T. FOLIO 325 ...ADAS

PROYECTO DE RÓTULO DE FRASCO

CIPRO® 5%

CIPROFLOXACINO 5% P/V

Granulado para suspensión

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada frasco con granulado para suspensión contiene:

Ciprofloxacino 5 g, en un excipiente csp 7,95 g.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar a temperaturas inferiores a 25 ° C.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer HealthCare 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

Fecha de vencimiento:

Partida-Serie:

PROYECTO DE RÓTULO DE FRASCO

BAYER S.A.
...ALERIA ...
APODERADA
...-DIRECTORA TÉCNICA
...LA PROFESIONAL Nº ...

A.N.M.A.T. FOLIO 324 MESA DE ENTRADAS

CIPRO® 5%

CIPROFLOXACINO 5% P/V

DILUYENTE

Venta bajo receta archivada Industria Alemana

100 ml de diluyente

COMPOSICIÓN

Cada frasco con diluyente contiene:

Sabor a frutillas, lecitina NF/ Triglicéridos de cadena media (30%/70%), triglicéridos de cadena media, sacarosa micronizada, agua purificada c.s.p 93 ml

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar a temperaturas inferiores a 25 ° C.

No congelar.

No invertir el frasco.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer HealthCare 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

Fecha de vencimiento:

Partida-Serie:

BAYER S.A. (B1605EHD) Munro
VALERIA VERGARA
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
CALLA PROFESIONAL Nº 15.5[illegible]