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

DISPOSICIÓN Nº 4143

BUENOS AIRES, 19 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007464-12-4 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 para el producto CIPRO 100 - CIPRO 750 / CIPROFLOXACINO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 100 mg - 750 mg, 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 305 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 4143

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 215 a 241, 244 a 270 y 274 a 300, desglosando de fojas 215 a 241, para la Especialidad Medicinal denominada CIPRO 100 – CIPRO 750 / CIPROFLOXACINO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 100 mg – 750 mg, 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 prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-007464-12-4

DISPOSICIÓN Nº 4143

nc

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

PROYECTO DE PROSPECTO

CIPRO® 100/750

CIPROFLOXACINO

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta bajo receta archivada | Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

CIPRO® 100

Clorhidrato de ciprofloxacino monohidrato (contiene 100 mg de ciprofloxacino) 116,60 mg en un excipiente de celulosa microcristalina, almidón de maíz, povidona insoluble, aerosil, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000 y dióxido de titanio.

CIPRO® 750

Clorhidrato de ciprofloxacino monohidrato (contiene 750 mg de ciprofloxacino) 874,50 mg en un excipiente de celulosa microcristalina, almidón de maíz, povidona insoluble, aerosil, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000 y dióxido de titanio

ACCIÓN TERAPÉUTICA

El ciprofloxacino es un antibacteriano 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 se considera 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 y sinusitis
  Otitis medias y de los senos paranasales (sinusitis), especialmente si están causadas por organismos Gram-negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus.*
- Infecciones oculares.
- Infecciones renales y/o del tracto urinario descendente

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
B. Gutiérrez 3652 - (B1886HDI) Muñiz

- Infecciones de los órganos genitales, incluyendo anexitis, gonorrea y prostatitis.
- Infecciones de la cavidad abdominal (por ej.: del tracto gastrointestinal, de las vías biliares, peritonitis).
- Infecciones de la piel y 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*

Niños

- infecciones urinarias complicadas y pielonefritis: el ciprofloxacino puede ser utilizado como 2ª o 3ª línea de tratamiento, 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, dada la posibilidad de eventos adversos relacionados con las articulaciones y tejidos vecinos.

Los ensayos clínicos en niñosse han efectuado 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El ciprofloxacino posee actividad in vitro frente a un amplio rango 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.

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

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 múltiples mutaciones secuenciales. Las mutaciones únicas pueden reducir la sensibilidad, en lugar de producir resistencia clínica, pero las mutaciones múltiples dan lugar, por lo general, a resistencia clínica al ciprofloxacino y a resistencia cruzada entre el 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 inhibitoria (CIM) en más del doble.

Análisis de la sensibilidad in Vitro

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

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

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 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

SILVIA [illegible]
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

Licado [illegible]
MATR. [illegible]

aplican a las especies a las que no se ha asignado un valor crítico específico y/o a aquellas cuyo análisis de sensibilidad se desaconseja. La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas por lo que la información local sobre resistencia es deseable, sobre todo cuando se trata de infecciones graves.

7. Los puntos críticos son aplicables a una dosis oral de 500 mg x 2 (o tan baja como 250 mg x 2 para infecciones no complicadas del tracto urinario) a 750 mg x 2 y una dosis intravenosa de 400 mg x 2 a 400 mg x 3.

Los valores críticos del Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI, previamente NCCLS) se presentan en el cuadro siguiente para el análisis de la CMI (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	≤ 0,25[a]	–	–
• Yersinia pestis			
• Francisella tularensis	≤ 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

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 ácido.

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*
Citrobacter koseri	*Pasteurella spp.*
Francisella tularensis	*Salmonella spp.* *
Haemophilus ducreyi	*Shigella spp.*
Haemophilus influenzae	*Vibrio spp.*

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
R. Gutiérrez 3653 • (B1605EHD) Munro

Licenciada

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

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

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

Propiedades farmacocinéticas

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

Absorción:

Después de la administración oral de dosis únicas de 750 mg de CIPRO® en comprimidos, el principio activo 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.

Concentración plasmática clínica media de ciprofloxacino (mg/L) luego de la administración oral. (tiempo desde la toma del comprimido)

Tiempo (horas)	250 (mg/L)	500 (mg/L)	750 (mg/L)
0,5	0,9	1,7	2,9
1,0	1,3	2,5	3,5
2,0	0,9	2,0	2,9
4,0	0,5	1,3	1,7
8,0	0,3	0,6	0,8
12,0	0,2	0,4	0,5

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.

Distribución:

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

Excreción del ciprofloxacino (% de la dosis)		
	Administración oral	
	Orina	Heces

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
F. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

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 corporal total, entre 0,48 y 0,60 L/h.kg. El ciprofloxacino sufre filtración glomerular y secreción tubular.

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

Niños

En un estudio con niños, los valores de C_{max} y ABC no se relacionaron con 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 de aproximadamente 4 –5 horas y la biodisponibilidad de la suspensión oral, al 60%.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación:

Adultos:

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino en miligramos para CIPRO® comprimidos recubiertos
Infecciones del tracto respiratorio (de acuerdo a la gravedad y al microorganismo)	de 2 x 500 mg a 2 x 750 mg
Infecciones del tracto urinario: - agudas, no complicadas - cistitis en mujeres (antes de la menopausia) - complicadas	 de 2 x 250 mg a 2 x 500 mg dosis única de 500 mg 2 x 500 a 2 x 750 mg
Infecciones genitales -Gonorrea no complicada (incl. focos infecciosos extragenitales) -Anexitis, prostatitis, epididimo-orquitis	 1 x 500 mg 2 x 500 mg a 2 x 750 mg

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

Diarrea	2 x 500 mg
Otras infecciones (véanse Indicaciones)	2 x 500 mg
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales en particular con presencia de *Pseudomonas*, *Staphylococcus* o *Streptococcus*, -Infecciones recidivantes de la fibrosis quística -Infecciones osteoarticulares -Septicemia -Peritonitis	2 x 750 mg
Inhalación de antrax (post exposición)	2 x 500 mg
Profilaxis de infecciones invasivas causadas por *Neisseria meningitidis*	1 x 500 mg

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
<u>Adultos</u>

- **Pacientes con insuficiencia renal**

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

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/1,73m^2 (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/1,73m^2 (insuficiencia renal grave) o la concentración sérica de creatinina es igual o mayor que 2,0 mg/100 mL, la dosis diaria máxima de ciprofloxacina por vía oral será de 500 mg al día en los días de diálisis (después de la sesión).

- **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/1,73m^2 (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/1,73m^2 (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

Los comprimidos se degluten enteros con una pequeña cantidad de líquido. Los comprimidos se pueden tomar independientemente de las comidas.

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

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

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 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 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 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.

SILVIA [illegible]
APODERADA
BAYER S.A.

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 miocardio, o bradicardia.

Niños y Adolescentes:

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

El análisis de los datos de seguridad disponibles para el uso de ciprofloxacino, utilizado en pacientes menores de 18 años, no mostraron evidencias de daños del cartílago o articulares relacionados con la droga. La utilización de CIPRO® para tratamientos distintos de la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística causada por la infección de Pseudomanos 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".

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

Ricardo G... BAYER S.A.
Vet...
CO-D...
MATRIC...

Reacciones de hipersensibilidad

En algunos casos pueden producirse hipersensibilidad y reacciones alérgicas luego de una única administración; 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 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.

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)

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

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

4143

Efectos sobre el sistema nervioso

CIPRO®, como otras fluoroquinolonas, es conocido por desencadenas 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, riego 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 con CIPRO® deben ser aconsejadas 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 excesiva a la luz solar o 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 de las enzimas 1A2 del citocromo P450 (CYP). Por eso, se pondrá especial atención cuando se administren simultáneamente otros fármacos metabolizados por la misma vía enzimática (p ej., tizanidina, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, 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. (Véase: "Interacciones").

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

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.

Ancianos: Los pacientes de edad avanzada deberían recibir dosis lo más bajas posible, de acuerdo con la gravedad de sus afecciones y la depuración 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 de inmediato a su médico.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Los datos disponibles sobre el uso de ciprofloxacino en mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa ni fetal 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

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®.

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..

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHO) Munro

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, 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 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 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

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 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 Cmáx y el ABC de ciprofloxacino.

Tizanidina

La administración simultánea de ciprofloxacino y tizanidina durante un estudio clinico 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 hubo una potenciación del efecto hipotensor y sedante. Medicamentos conteniendo tizanidina no deberán ser administrados simultáneamente con CIPRO® (ver también "CONTRAINDICACIONES").

Teofilina

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (1640) Martínez

Ricardo
MATR.

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

Otros derivados de xantina

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

Fenitoína

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

Metotrexato

La excreción tubular renal del metotrexato puede verse inhibida por la administración concomitante de CIPRO®, pudiendo resultar de ello niveles plasmáticos elevados de metotrexato, 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 (ésto no se observó con ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

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

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de CIPRO® con un antagonista de la vitamina K puede aumentar sus efectos anticoagulantes. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y estado general del paciente, de modo que la contribución de ciprofloxacino al

SILVIA FABRIZIO
APOCEDIA
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Martínez

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 CIPRO® con un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumon, o fluindiona).

Antidiabéticos orales

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

Duloxetina

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

Ropinirol

En un estudio clínico se comprobó que el uso concomitante de ropinirol más ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima CYP450 1A2, incrementaba la 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

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
Av. Quiñez 3852 - (B1695EHD) Munro

mg de ciprofloxacino. Deben tenerse precauciones, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios, cuando se prescriba CIPRO® de forma concomitante con el sildenafilo.

4143

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 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 dia en ratas, (aumentado a 250 mg/kg de peso corporal por día luego de 22 semanas) no hubo evidencia de potencial carcinogénico a ningún nivel de dosis.

Toxicología reproductiva

Estudios de fertilidad en ratas

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

Estudios de embriotoxicidad

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

Desarrollo perinatal y postnatal en ratas

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1653EHD) Munro

Ricardo ...

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 = 51721, fecha de cierre de los datos: 15 de mayo de 2005).
Las frecuencias RAM notificadas con CIPRO® se resumen en la siguiente tabla. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las RAM identificadas sólo durante la vigilancia post-comercialización, y para las que la frecuencia no pudo ser estimada, se enumeran bajo "no conocida".

Frecuentes: ≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes: ≥1/1000 a <1/100
Raras: ≥1/10000 a <1/1000
Muy raras: <1/10000

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

4143

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 medula ósea *(potencialmente fatal)*	
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		

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No Conocida
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 culminantes 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]
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]

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No Conocida
Trastornos vasculares			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea (inclusive condiciones asmáticas)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Flatulencia		Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Alteración hepática Ictericia Hepatitis (no infecciosa)	Necrosis hepática (rara vez progresa a insuficiencia hepática potencialmente fatal)	
Lesiones de la piel y del tejido subcutáneo		Rash Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad Ampollas	Petequias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente fatal) Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente fatal)	Pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605ENO) Munro

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	
Pruebas analíticas		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Nivel anómalo de protrombina Aumento de la amilasa		Razón Internacional Normalizada (RIN) 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").

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutierrez 3652 - (B1605EHD) Munro

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).

4143

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 ósea, shock anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del olfato, alteraciones de la audición, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, rotura tendinosa

Pacientes pediátricos

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

SOBREDOSIS

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) 4654-6648/658-7777.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

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

No almacenar a temperaturas superiores a los 30 °C.

Cipro® 250/500 no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento.

4143

PRESENTACIONES

Cipro® 100; en envases de 10 comprimidos recubiertos.

Cipro® 750; en envases de 10 comprimidos recubiertos.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado según fórmula original y bajo licencia de Bayer HealtCare AG, Alemania por Bayer S.A., Rua Domingos Jorge 1000, San Pablo, Brasil

Importado y distribuido por: BAYER S.A. – Argentina.

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

Versión: CCDS 16
Fecha de última revisión:

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro