

✓ o/c Andriw



12 MAY 98★ 1940

B11/A/Ref.:15088/97

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

SANTIAGO,

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Laboratorios Saval S.A., por la que solicita registro del producto farmacéutico **CIPROVAL SOLUCION OTICA PARA GOTAS 0,3%**, para los efectos de su fabricación y venta en el país, el acuerdo del Tercer Grupo de Trabajo para Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos, de fecha 13 de Marzo de 1998; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los Arts. 94° y 102° del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos aprobado por el decreto supremo N°1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los Artículos 37° letra b) y 39° letra b) del decreto ley N°2763 de 1979, dicto la siguiente:

RESOLUCION

1.- INSCRIBASE en el registro Nacional de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos bajo el N° **F-0514/98**, el producto farmacéutico **CIPROVAL SOLUCION OTICA PARA GOTAS AL 0,3%**, a nombre de Laboratorios Saval S.A., para los efectos de su fabricación y venta en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado envasado, por el Laboratorio de Producción de propiedad de Laboratorios Saval S.A., ubicado en Panamericana Norte 4600, Renca - Santiago, quién efectuará la distribución y venta, como propietaria del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:



(Cont.Res.Reg.Nº F-0514/98)

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Cada 100 ml de solución ótica contiene:

Ciprofloxacino clorhidrato monohidrato (Equivalente a 0,3 g de Ciprofloxacino)	0,350 g
Manitol	4,600 g
Cloruro de benzalconio	0,010 g
Solución NaOH, 1N ó Hcl 0,1 N para ajustar pH a 4,5	c.s
Agua purificada c.s.p.	100,000 ml

c) Período de eficacia: 36 meses, no exponer a temperatura superior a 25°C.

d) Presentación: Estuche de cartulina impreso, con frasco de polietileno de baja densidad con gotario y tapa de seguridad, rotulado, conteniendo 5 - 10 ó 15 ml de solución ótica.

Muestra médica: Estuche de cartulina impreso, con frasco de polietileno de baja densidad con gotario y tapa de seguridad rotulado, conteniendo 1 - 2 - 3 ó 4 ml de solución ótica.

Envase clínico: Estuche de cartulina impreso, con 100 ó 500 frascos de polietileno de baja densidad con gotario y tapa de seguridad, rotulados, conteniendo 5 - 10 ó 15 ml de solución ótica.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda: "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA RETENIDA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A"



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

2.- Los rótulos de los envases y folleto de información al profesional aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento. Teniendo presente que este producto se individualizará primero con el nombre comercial o de fantasía **CIPROVAL**, seguido a continuación en línea inferior e inmediata del nombre genérico **CIPROFLOXACINO**, en caracteres claramente legibles, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en los Arts. 49º y 52º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos.

3.- La indicación aprobada para este producto es: "Para el tratamiento de infecciones óticas causadas por gérmenes sensibles a ciprofloxacino".

4.- La marca **CIPROVAL**, se encuentra inscrita bajo el Nº **326.840** en el Registro de Marcas Comerciales del Ministerio de Economía, Fomento y Reconstrucción.

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

6.- Laboratorios Saval S.A., deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se fabrique, de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE



DR. L. GONZALO NAVARRETE MUÑOZ
DIRECTOR

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

- Lab.Saval S.A.
- Dirección ISP
- Sub-Depto. Registro
- Oficina de Partes
- Archivo

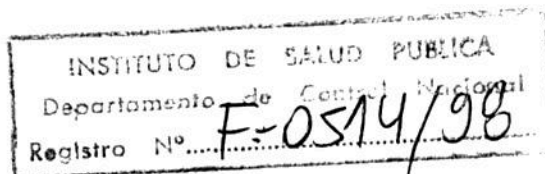


Casa Matriz
Avenida Presidente Eduardo Frei Montalva 4600
(Panamericana Norte)
Fax (56 2) 736 3658
Fono (56 2) 736 5304
Santiago - Chile

ESPECIFICACIONES

CIPROVAL® GOTAS OTICAS

Descripción	:	Solución transparente, de incolora a amarillenta.
pH	:	3,5 - 5,5
Volumen promedio	:	≥ a lo declarado
Esterilidad	:	Estéril
Identificación de Ciprofloxacino Clorhidrato	:	Positiva (HPLC ó UV)
Valoración de Ciprofloxacino	:	0,3 g / 100 mL de solución ótica (HPLC ó UV)
Límites de Ciprofloxacino	:	No menos de 90% y no más de 110% de lo declarado (0,27 - 0,33 g / 100 mL solución ótica)
Descripción del envase	:	Frasco de polietileno de baja densidad blanco, con inserto gotario y tapa de seguridad, contenido en estuche de cartulina impreso.
Presentación	:	Venta : Frasco con 5, 10, 15 mL solución ótica. Clínico : Caja de cartón con 100 y 500 frascos de 5 ó 10 ó 15 mL solución ótica. Muestra Médica : Frasco con 1,2,3,4 mL solución ótica.



ESPECIFICACIONES

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL

06 ENE 1998

UNIDAD METODOLOGIA ANALITICA

CLAUDIO BARRIOS CARTRO

MARCO ZOLEZZI RICHETTI



Casa Matriz
Avenida Presidente Eduardo Frei Montalva 4600
(Panamericana Norte)
Fax (56 2) 736 3658
Fono (56 2) 736 5304
Santiago - Chile

PROYECTO ROTULADO GRAFICO

ESTUCHE VENTA

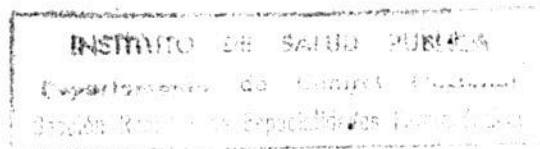
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

CARA N°1	CARA N°2	CARA N°3	CARA N°4
Elaborado en Chile por Laboratorios Saval S.A. Panamericana Norte 4600 Santiago	CIPROVAL (R) OTICO Ciprofloxacino × GOTAS OTICAS × SOLUCION OTICA PARA GOTAS m l Solución Estéril	Cada 100 mL de solución ótica contienen: Ciprofloxacino 0,30 g (como clorhidrato) Excipientes c.s.p. 100 mL Venta bajo receta médica en Establecimientos tipo A. Manténgase el frasco bien cerrado No dejar al alcance de los niños. No utilizar el contenido después de un mes de la apertura del frasco. USO OTICO	Manténgase el envase en esta posición consérvese a tempera- tura menor de 25°C, en lugar seco y protegi- do de la luz. NO CONGELAR Reg. I.S.P.: _____ INSTITUTO DE SALUD PUBLICA Departamento de Control Nacional Registro N° <u>F-0590/98</u> Serie: _____ Vence: _____

MANTENGASE FUERA DEL

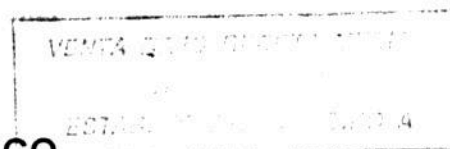


Casa Matriz
Avenida Presidente Eduardo Frei Montalva 4600
(Panamericana Norte)
Fax (56 2) 736 3658
Fono (56 2) 736 5304
Santiago - Chile



PROYECTO ROTULADO GRAFICO ETIQUETA

VENTA



CIPROVAL^(R) OTICO

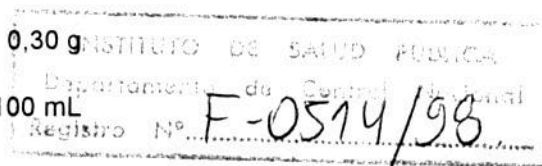
Ciprofloxacino
SOLUCION OTICA PARA GOTAS

~~xx GOTAS OTICAS xx~~
Solución Estéril

ml

Cada 100 mL de solución ótica
contienen:

Ciprofloxacino 0,30 g
(como clorhidrato)
Excipientes c.s.p. 100 mL



Elaborado en Chile
por Laboratorios Saval S.A.
Panamericana Norte 4600
Stgo.

Reg. ISP N° _____
Serie: _____
Vence: _____

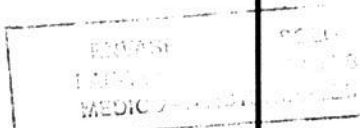
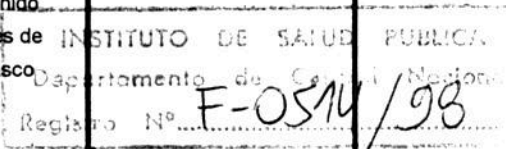
MANTENGASE FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS



Casa Matriz
Avenida Presidente Eduardo Frei Montalva 4600
(Panamericana Norte)
Fax (56 2) 736 3658
Fono (56 2) 736 5304
Santiago - Chile

PROYECTO ROTULADO GRAFICO
ESTUCHE CLINICO

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Según Registro de Especialidades Farmacéuticas

CARA N°1	CARA N° 2	CARA N°3	CARA N°4
Elaborado en Chile por Laboratorios Saval S.A. Panamericana Norte 4600 Santiago	CIPROVAL (R) OTICO Ciprofloxacino XGOTAS OTICASX SOLUCION OTICA PARA GOTAS	Cada 100 mL de solución ótica contienen: Ciprofloxacino 0,30 g (como clorhidrato) Excipientes c.s.p. 100 mL Envase Clínico sólo para Es- tablecimientos Asistenciales Manténgase el frasco bien cerrado No dejar al alcance de los niños. No utilizar el contenido después de un mes de la apertura del frasco USO OTICO	Manténgase el envase en esta posición  Consérvese a tempera- tura menor de 25°C, en lugar seco y protegi- do de la luz. NO CONGELAR Reg. I.S.P.: _____  Serie: _____ Vence: _____
(R) Marca Registrada	Solución Estéril m l		



Casa Matriz
Avenida Presidente Eduardo Frei Montalva 4600
(Panamericana Norte)
Fax (56 2) 736 3658
Fono (56 2) 736 5304
Santiago - Chile

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Fármacos y Alimentos

PROYECTO ROTULADO GRAFICO ETIQUETA

CLINICO

CIPROVAL^(R) OTICO

Ciprofloxacino

SOLUCION OTICA PARA GOTAS

~~× GOTAS OTICAS ×~~

Solución Estéril

ml

Cada 100 mL de solución ótica
contienen:

Ciprofloxacino 0,30 g
(como clorhidrato)

Excipientes c.s.p. 100 mL

Elaborado en Chile
por Laboratorios Saval S.A.
Panamericana Norte 4600
Stgo.

Reg. ISP N° _____
Serie: _____
Vence: _____

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control Nacional
Registro N° F-0574/98

MANTENGASE FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS



Casa Matriz
Avenida Presidente Eduardo Frei Montalva 4600
(Panamericana Norte)
Fax (56 2) 736 3658
Fono (56 2) 736 5304
Santiago - Chile

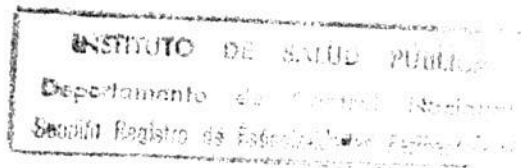
PROYECTO ROTULADO GRAFICO
ESTUCHE MUESTRA MEDICA

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

CARA N°1	CARA N°2	CARA N°3	CARA N°4
Elaborado en Chile por Laboratorios Saval S.A. Panamericana Norte 4600 Santiago	CIPROVAL^(R) OTICO Ciprofloxacino GOTAS OTICAS SOLUCION OTICA MUESTRA MEDICA PROHIBIDA SU VENTA Solución Estéril ml	Cada 100 mL de solución ótica contienen: Ciprofloxacino 0,30 g (como clorhidrato) Excipientes c.s.p. 100 mL Venta bajo receta médica en Establecimientos tipo A. PARA GOTAS Manténgase el frasco bien cerrado No dejar al alcance de los niños. No utilizar el contenido después de un mes de la apertura del frasco USO OTICO	Manténgase el envase en esta posición Consérvese a tempera- tura menor de 25°C, en lugar seco y protegi- do de la luz. NO CONGELAR Reg. I.S.P.: _____ INSTITUTO DE SALUD PUBLICA Departamento de Control Nacional Registro N° F-0514/98. Serie: _____ Vence: _____



Casa Matriz
Avenida Presidente Eduardo Frei Montalva 4600
(Panamericana Norte)
Fax (56 2) 736 3658
Fono (56 2) 736 5304
Santiago - Chile



PROYECTO ROTULADO GRAFICO ETIQUETA

MUESTRA MEDICA

PROHIBIDA SU VENTA

CIPROVAL^(R) OTICO

Ciprofloxacino

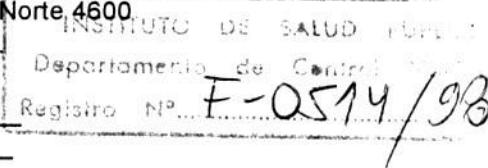
SOLUCION OTICA PARA GOTAS

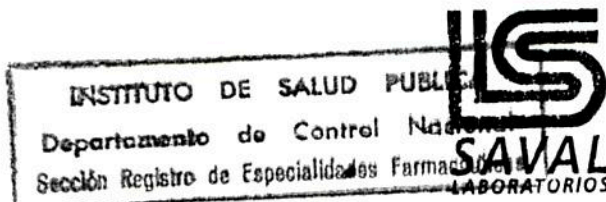
~~Gotas Oticas~~
XXXXXXXXXXXXX
Solución Estéril

Cada 100 mL de solución ótica^{ml}
contienen:
Ciprofloxacino 0,30 g
(como clorhidrato)
Excipientes c.s.p. 100 mL

Elaborado en Chile
por Laboratorios Saval S.A.
Panamericana Norte 4600
Stgo.

Reg. ISP N° _____
Serie: _____
Vence: _____



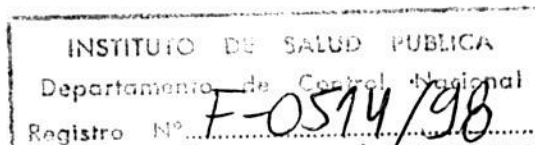


Casa Matriz
Avenida Presidente Eduardo Frei Montalva 4600
(Panamericana Norte)
Fax (56 2) 736 3658
Fono (56 2) 736 5304
Santiago - Chile

PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

CIPROVAL® GOTAS OTICAS

FARMACOLOGIA



Ciprofloxacino es una fluoroquinolona con un grupo ciclopropilo que permite aumentar la potencia de la droga. Presenta una rápida aparición de su acción terapéutica.

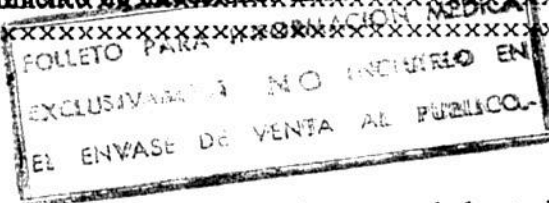
Es activo frente a bacterias gram (+) y bacterias gram (-), especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, con una concentración mínima inhibitoria en el rango de 0,01 a 2 mg/L. Presenta una vida media de eliminación entre cuatro y cinco horas y su excreción renal es aproximadamente 50%.

Es específicamente activo frente a cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteraceas*. También es activo frente a cepas como cepas productoras de Beta-lactamasas que inactivan aminoglicósidos.

Ciprofloxacino tópico es seguro y eficaz, y no se han observado efectos ototóxicos en los pacientes tratados, lo que hace posible su buen uso en los pacientes pediátricos. Además, los estudios no reportan detección de la droga en el plasma de los pacientes evaluados.

Los resultados son tan buenos como los obtenidos con aminoglicósidos tópicos y sin los potenciales efectos ototóxicos de estos últimos.

Por lo tanto, Ciprofloxacino es una droga importante para el uso profiláctico en cirugía oftálmica, otológica y también para el tratamiento de infecciones intraoculares y otícas debidas a organismos sensibles.



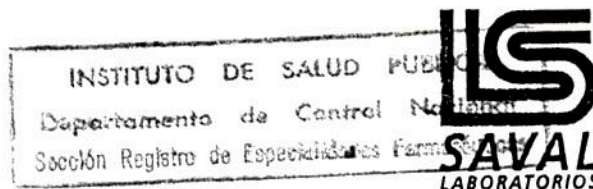
MECANISMO DE ACCION

Ciprofloxacino presenta un mecanismo de acción muy selectivo, destruye a la bacteria a través de una inhibición de la DNA girasa. Por lo tanto, la resistencia no es mediada a través de plásmidos, ni tampoco Ciprofloxacino es inactivado por enzimas bacterianas. Sólo la mutación cromosómica ha sido identificada como una posible causa de resistencia bacteriana frente a las fluoroquinolonas.

Ciprofloxacino no presenta reacción cruzada como sucede con los aminoglucósidos o agentes beta-lactamasas, por lo tanto, los microorganismos resistentes a estas drogas pueden ser susceptibles a Ciprofloxacino.

INDICACIONES CLINICAS

La solución ótica está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*, *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium striatum*, *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium striatum*, *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium striatum*.



Casa Matriz
Avenida Presidente Eduardo Frei Montalva 4600
(Panamericana Norte)
Fax (56 2) 736 3658
Fono (56 2) 736 5304
Santiago - Chile

CONTRAINDICACIONES

No administrar a individuos con antecedentes previos de hipersensibilidad a Ciprofloxacino u otra quinolona.

PRECAUCIONES - ADVERTENCIAS

Ciprofloxacino tópico es seguro y no se han observado efectos ototóxicos, lo que hace posible su buen uso en el paciente pediátrico.

En los estudios no se ha reportado detección de la droga en el plasma de los pacientes evaluados.

Como sucede con otros fármacos antibacterianos, el uso prolongado de Ciprofloxacino puede producir un desarrollo de microorganismos no sensibles, incluyendo hongos. Si se produce una superinfección, se debe adecuar una terapia apropiada.

Ciprofloxacino debe ser discontinuado al primer signo de un rash cutáneo o cualquier otro signo de reacción de hipersensibilidad.

La administración de Ciprofloxacino puede alterar la capacidad de conducir vehículos o manejar máquinas. Esta alteración se incrementa con la ingesta de alcohol. Por lo tanto, mientras se está tomando este medicamento se debe tener precaución al conducir o manejar maquinarias.

INTERACCIONES

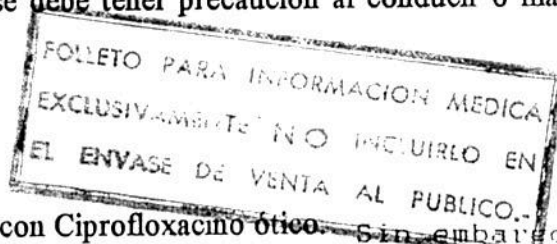
No se han observado interacciones específicas con Ciprofloxacino ~~ótico~~. Sin embargo la administración sistémica de algunas quinolonas ha mostrado elevar las concentraciones plasmáticas de teofilina, interferir con el metabolismo de cafeína, aumentar el efecto de warfarina y sus derivados, y ha sido asociada a elevaciones transientes de la creatinina sérica en pacientes que reciben ciclosporina.

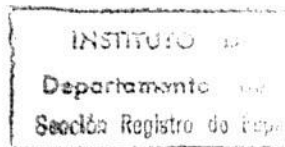
Ciprofloxacino ~~ótico~~ debería ser usado durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial en el feto, aunque no se ha comprobado su efecto nocivo.

LACTANCIA

No se sabe si Ciprofloxacino aplicado tópicamente se excreta en la leche humana; sin embargo, se tienen antecedentes que Ciprofloxacino administrado por vía oral se excreta en la leche de ratas que están amamantando y se ha reportado la presencia de Ciprofloxacino en la leche humana con una dosis simple de 500 mg.

Luego, se debe tener precaución cuando se administra Ciprofloxacino ~~ótico~~ a madres que están amamantando.





Casa Matriz
Avenida Presidente Eduardo Frei Montalva 4600
(Panamericana Norte)
Fax (56 2) 736 3658
Fono (56 2) 736 5304
Santiago - Chile

USO PEDIATRICO Y NIÑOS

En estudios realizados con pacientes de 3 a 8 años se concluye que Ciprofloxacino tópico fue seguro y efectivo en el tratamiento de otorrea en niños, quienes no respondían a otros tratamientos.

También se ha reportado la ausencia de efectos colaterales, y específicamente del crecimiento del cartilago en niños, lo cual es posible detectar con el uso sistémico de Ciprofloxacino; de este modo, puede ser utilizado con seguridad en el paciente pediátrico.

La seguridad y eficacia de Ciprofloxacino en niños menores de 1 año no ha sido establecida.

REACCIONES ADVERSAS

En general el tratamiento es bien tolerado.

Los efectos secundarios que se asocian más frecuentemente con la aplicación tópica de ciprofloxacino son: alteración del gusto, prurito.

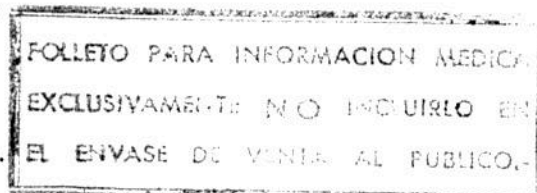
Sobredosificación: No se dispone de información relativa a sobredosis. En caso de ingesta accidental, en lugar de aplicación tópica, se deberán tomar las medidas de rutina, tales como lavado gástrico acudiendo a un centro médico lo antes posible.

VIA DE ADMINISTRACION - POSOLOGIA

Vía Otica.

Dosis : Según prescripción médica.

Dosis Usual : 3 - 7 gotas en el conducto auditivo externo tres veces al día durante 7 a 14 días.



Bibliografía

1. Martindale - The Extra Pharmacopoeia, 1982 - 1997 Roy. Pharm. Soc. G.B., Vol. 93, Topic: Ciprofloxacina.
2. Rex W. Force, PharmD; Mary C. Hart, MD; Sally A. Plummer, PhD; Dwight A. Powell, MD; Milap C. Nahata, PharmD, Topical Ciprofloxacina for Otorrhea After Tympanostomy Tube Placement, Arch Otolaryngol Head Neck Surg., 1995; 121: 880 - 884.
3. J. Lorente; F. Sabater; M. Maristany; R. Jimenez; J. Menem; J. Viñas; P. Quesada; J. Traserra; M. Dicenta; P. Abelló y E. Villar, Estudio Multicéntrico Comparativo de la Eficacia y Tolerancia de Ciprofloxacina Tópica (0,3%) Versus Gentamicina Tópica (0,3%) en el Tratamiento de la Otitis Media Crónica Simple no Colesteatomatosa en Fase