

Ref.: 395/93  
17 - 5 - 93  
EMZ/XGF/mms

20.MAY 93\* 6710

SANTIAGO,

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación del Químico Farmacéutico, Director Técnico y en representación de la firma Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro del producto farmacéutico CIPROFLOXACINO 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para los efectos de su fabricación y venta en el país; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del Código Sanitario, decreto con fuerza de ley N° 725 de 1968; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos y del Reglamento de Farmacias, Droguerías, Almacenes Farmacéuticos y Botiquines Autorizados aprobados por los decretos supremos N°s. 435 de 1981 y 466 de 1984, respectivamente, ambos del Ministerio de Salud; y en uso de las facultades que me confieren la letra b) del Art. 39° del decreto ley N° 2763 de 1979, el decreto supremo N° 79 de 1980 del Ministerio de Salud y la Resolución N° 027 de 1980 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

#### R E S O L U C I O N

1.- INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos bajo el N°34090, el producto farmacéutico CIPROFLOXACINO 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, a nombre de la firma Mintlab Co. 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 y distribuido por el Laboratorio de Producción de propiedad de la firma Mintlab Co. S.A., ubicado en Nueva Andrés Bello N° 1960 de Santiago.

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

#### Cada comprimido recubierto contiene:

##### Núcleo:

Ciprofloxacino clorhidrato monohidrato (equivalente a 500 mg de Ciprofloxacino)	582,5	mg
Almidón de maíz	165,5	mg
Glicolato de sodio y almidón	20,0	mg
Talco	10,0	mg
Estearato de Magnesio	2,0	mg

##### Recubrimiento:

Laca resina acrílica (Eudragit E-100)	6,504	mg
Polietilenglicol 6000	0,828	mg
*Suspensión blanca (Opaspray blanco)	4,8	mg
Talco	0,84	mg
Estearato de Magnesio	0,24	mg

\* Constituida por: Propilenglicol, hidroxipropilcelulosa y dióxido de titanio

c) Período de eficacia: 36 meses.

d) Presentación: Estuche de cartulina impreso con 6- 8-10- 20 y 30- comprimidos recubiertos en blister pack impreso.

Muestra Médica: Estuche de cartulina impreso con 4- 6- 8 y 10 comprimidos recubiertos en blister pack impreso.

Envase clínico: Caja de cartón rotulada con 100- 250- 500 y 1000 comprimidos recubiertos en blister pack impreso.

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".


2.- Los rótulos de los envases y folletos para información médica 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, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 46° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos.

3.- El uso clínico autorizado para este producto que debe figurar en el folleto médico es: Infecciones del tracto respiratorio, infecciones del tracto urinario y del tracto gastrointestinal, además de infecciones sensibles demostradas en el antibiograma, especialmente por flora Gram (-). Además debe destacarse en este folleto lo siguiente: Contraindicado en mujeres embarazadas o en períodos de lactancia; en niños y adolescentes en etapas de crecimiento. No debe recomendarse como fármaco de primera elección sino como alternativa en infecciones por gérmenes sensibles comprobadas por antibiograma.

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


5.- El Laboratorio 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

  
DRA. Q.F. RAQUEL GONZALEZ DIEZ  
JEFE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL  
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION:

- Mintlab Co. S.A.
- Sub-Depto. Q. Analítico
- Sub-Depto. A.R.I.
- Archivo.

  
Transcrito Fielmente  
Ministro Fe.

SUBDEPARTAMENTO  
Autorización Registro e Inspección  
OFICINA DE PARTES

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA DEL PRODUCTO CIPROFLOXACINA

500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA  
X LO V-AL EL NO FOLLETO EN  
L F VAS D VENTA AL PUBLICO.-

1) Fórmula cualicuantitativa :

Cada comprimido recubierto contiene :

Ciprofloxacina	.....	500 mg
	(como Clorhidrato)	
Excipientes c.s.p.	.....	1 comp.recubierto

2) Principio activo : Ciprofloxacina clorhidrato.

Cumple punto 2) de la metodología analítica.

3) Clasificación farmacológica : Antiséptico - Bactericida de amplio espectro derivado de las 4 amino quinolonas.

4) Farmacología :

La Ciprofloxacina es un derivado del ácido carboxílico heterocíclico de estructura similar a la del ácido nalidíxico. Es un ejemplo de derivado de la 4-quinolona.

Mecanismo de Acción

Se cree que tanto el ácido nalidíxico como la Ciprofloxacina inhiben la reproducción del ADN bacteriano al actuar sobre las subunidades NaL de la ADN girasa del organismo.

Q 115193

La resistencia frente a los agentes antibacterianos de tipo 4-quinolona se produce a través de la mutación cromosómica y no de factores que actúan a través de plásmidos rápidamente transferibles. Esto constituye una ventaja importantes sobre los agentes antimicrobianos recientemente desarrollados que actúan sobre el anillo Beta-lactam. La resistencia frente a éstos se debe a la producción de Beta-lactamasa, codificada por los plásmidos bacterianos y que por lo tanto puede difundirse a otras especies bacterianas por conjugación. Los agentes antibacterianos de tipo 4-quinolona pueden provocar la eliminación de plásmidos de las bacterias que los contienen. Además, cuando las bacterias son resistentes al ácido nalidíxico su capacidad de donar, aceptar y mantener plásmidos resistentes a otros antibióticos disminuye. En resumen, estos compuestos no solo no podrán inducir resistencia mediada por plásmidos, sino que en realidad tenderán a disminuir su incidencia en una población dada de bacterias.

Lamentablemente la mayoría de las bacterias gram-positivas son intrínsecamente resistentes al ácido nalidíxico. También están asociadas con una frecuencia bastante elevada de mutaciones cromosómicas que conducen a resistencia. El ochenta por ciento del ácido nalidíxico es inactivado en el hígado. La Ciprofloxacina constituye un intento de superar estos problemas. Tiene un espectro mucho más amplio de actividad y una farmacocinética mejorada.

#### Actividad antibacteriana

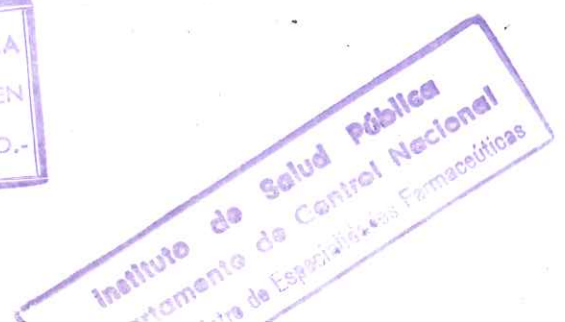
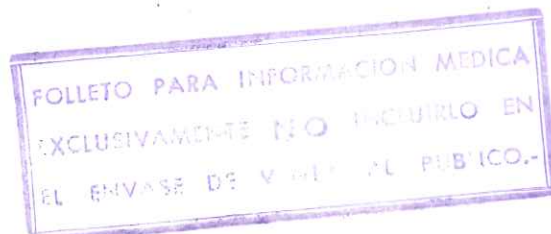
La Ciprofloxacina demostró poseer amplia actividad in vitro. Las concentraciones mínimas inhibitorias del 90% (MIC<sub>90</sub>) de las Enterobacteriaceas, Pseudomonas aeruginosa, Hemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, estreptococos, Estafilococos aureus y Bacteroides fragilis estaban entre los 0,008 y los 2 ug/ml. La Ciprofloxacina a razón de 0.125 ug/ml inhibía virtualmente todas las cepas de Enterobacteriaceas. A razón de 0,25ug/ml inhibía todas las cepas de Escherichi coli. Klebsiella spp., Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Citrobacter freundii, Proteus mirabilis y Proteus vulgaris. Sin embargo, 2 de 17 cepas de Serratia demostraron tener MIC 90<sup>s</sup> de 2 ug/ml.

En una concentración de 1 ug/ml la Ciprofloxacina inhibía el 84% de Providencia rettgeri, el 94% de Providencia stuartii, el 100% de Morganella morganii y el 93% de Pseudomonas aeruginosa.

Acinetobacter demostró tener MIC<sub>90</sub>s de 0,5 ug/ml y es por lo tanto muy susceptible. Gardnerella vaginalis (MIC<sub>90</sub> 1 ug/ml) y Campylobacter (MIC<sub>90</sub> 0.03 ug/ml) spp. fueron muy sensibles. Los miembros de las Legionelláceas también demostraron ser sensibles, ~~sin evidenciarse efecto del inoculante~~

La Ciprofloxacina tiene actividad considerable contra Hemophilus influenzae, tanto cepas productoras como no productoras de Beta-lactamasa (MIC<sub>90</sub> 0.016 ug/ml). ~~Una cepa que según se consideraba tenía una barrera de permeabilidad frente a los Beta-lactams, puesto que era Beta-lactamasa negativa pero tenía una MIC de ampicilina de 4 ug/ml, resultó ser susceptible a la Ciprofloxacina a razón de 0.008 ug/ml.~~ Un cuadro similar podría aplicarse a Neisseria gonorrhoeae, con MIC<sub>90</sub>s de 0.002 ug/ml.

Cinco cepas de Salmonella spp. (incluida una cepa de Salmonella typhi) y 5 cepas de Shigella spp. tenían MICs ~~medias~~ de 0.015 y 0.008 ug/ml, respectivamente.



Los anaerobios eran por lo general sensibles a la Ciprofloxacina con MIC<sub>90</sub>s de 8 ug/ml y 4 ug/ml para *Bacteroides fragilis*. Los cocos gram-positivos anaeróbicos tenían MIC<sub>90</sub>s de 2 ug/ml.

La Ciprofloxacina era activa contra *Estafilococos aureus* y estreptococos, incluidos los enterococos. Se registraron MIC<sub>90</sub>s de 0,5 y de 1 ug/ml, respectivamente, en caso de *S. aureus* susceptibles a la meticilina y resistentes a la misma. Los estafilococos epidermidis tenían una MIC<sub>90</sub> de 0.25 ug/ml.

Los estreptococos pneumoniae y los estreptococos Lancefield del grupo D tenían una MIC<sub>90</sub> de 2 ug/ml.

~~La~~ Ciprofloxacina era superior al ácido nalidíxico en su efecto bactericida a juzgar en base contra *E. coli* K 16. La concentración máxima bactericida en el caso del ácido nalidíxico era de 90 ug/ml, mientras que tratándose de Ciprofloxacina era tan solo de 0.15 ug/ml.

La Ciprofloxacina es por lo menos 64 veces más activa que el ácido nalidíxico y por lo menos 4 veces más activa que la norfloxacina contra las Enterobacteriaceas. Géneros considerados resistentes al ácido nalidíxico, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* y cocos gram-positivos, son sensibles. Otras bacterias importantes sensibles a la Ciprofloxacina incluyen las Enterobacteriaceas resistentes a la gentamicina, las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a la gentamicina, *Estafilococos aureus* resistentes a la meticilina y *Neisseria gonorrhoeae* y *Hemophilus influenzae* productores de Beta-lactamasa. Contra los enterococos la actividad de la Ciprofloxacina era comparable a la de sulfamicillin. La ciprofloxacina era más activa que la norfloxacina excepto contra *Streptococos faecium*, en cuyo caso sus actividades eran similares. Se han confirmado resultados similares. Aquí las MIC<sub>90</sub>s de Ciprofloxacina y de norfloxacina contra Enterobacteriaceas eran aproximadamente del mismo nivel (rango  $\leq 0.06-1$ ) ug/ml).

La mayoría de las determinaciones de la MIC<sub>90</sub> mencionadas se llevaron a cabo con un inoculante de  $10^4$  unidades formadoras de la colonia (CFU). Un aumento del inoculante a  $10^6$  cfu dio por resultado a lo suma una reducción de 2 veces de la susceptibilidad. Un aumento a  $10^7$  solo produjo 1 organismo aislado de *Providencia rettgeri*, con una reducción de más de cuatro veces de la susceptibilidad. También se usó un inoculante de  $5 \times 10^5$  cfu y solo se observaron modificaciones leves con inoculante cada vez mayor. Una excepción fue *Streptococos faecalis*, en cuyo caso la MIC<sub>90</sub> aumentó cuatro veces. Se obtuvieron resultados similares con caldo de cultivo de Mueller-Hinton y Iso-sensitest.

Resulta interesante notar que las MIC<sub>90</sub>s diferían notablemente entre las que fueron determinadas mediante el método de dilución en caldo de cultivo y las que fueron determinadas mediante el método de dilución en agar. Esto podría reflejar diferentes concentraciones de cationes en los medios. La presencia de suero en el caldo de cultivo tendía a incrementar la actividad.

La actividad antibacteriana de la Ciprofloxacina disminuye cuando el pH es ácido. La orina tiene también un efecto adverso sobre la actividad de la Ciprofloxacina que es independiente del pH. La combinación de orina y un pH ácido hace que casi el 50% de las cepas de *Pseudomonas* se vuelven resistentes (MBC  $> 125$  ug/ml).

### Farmacocinética y tolerancia

La Ciprofloxacina en 30 voluntarios de sexo masculino tenía una vida media de 4-5 hs. y la porción principal se excretaba en la orina en las primeras 24 hs. de su administración. Produjo microhematuria en un voluntario que recibió una sola dosis oral de 500 mg. Se describió una reacción pseudoalérgica en perros, pero no hubo signos de liberación de histamina en estos voluntarios humanos. La droga puede administrarse por vía oral o parental.

En un segundo estudio, también administrando la droga por vía oral, la actividad microbiológica excretada en la orina dentro de las 72 hs. ascendía al 23-43% de la dosis administrada. Esto era independiente de la dosis. Otro estudio en que se usaron 20 mg (n = 1) y 50 mg (n = 3) en dosis única y en solución acuosa al 1% por vía intravenosa demostró una declinación exponencial bifásica de los niveles en plasma. Se notaron vidas medias de 5-10 min (fase I) y de 2,8-4,2 hs (fase II). En un estudio final en que se usaron 500 mg por vía oral de Ciprofloxacina, la absorción parecía ser rápida alcanzándose un nivel máximo promedio de 2,4 mg/ml a 25 hs después de su administración. La vida media de la eliminación en suero era de 3.9 hs. El agente penetraba adecuadamente en el líquido "blister" siendo la penetración porcentual del 57%. La recuperación urinaria de Ciprofloxacina era del 30%. En ninguno de los 3 últimos estudios hubo evidencia de toxicidad.

En un segundo estudio, también administrando la droga por vía oral, la actividad microbiológica excretada en la orina dentro de las 72 hrs. de la administración ascendía al 23-43% de la dosis administrada.

Ciprofloxacina está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio. Infecciones urinarias. Infecciones gastrointestinales. Gonorrea. Infecciones intraabdominales. Infecciones de la piel y tejidos blandos. Infecciones provocadas por flora G (-) con sensibilidad demostrada por antibiograma.

### Contraindicaciones

No debe administrarse en caso de una hipersensibilidad al principio activo.

No administrarse a niños menores de 12 años, salvo casos muy justificados y en adolescentes en etapa de crecimiento.

### Precauciones - Advertencias

No debe recomendarse como fármaco de 1a. línea, sino como alternativa en infecciones sensibles.\*

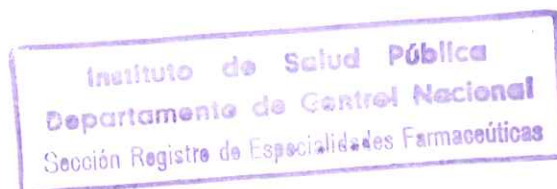
Embarazo y Lactancia: No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.

Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de desórdenes convulsivos.

Ancianos : No hay antecedentes que justifique un ajuste de dosis en pacientes ancianos.

En pacientes con insuficiencia renal, debe ajustarse la dosis de Ciprofloxacina. En pacientes con daño hepático, puede producirse un aumento de las enzimas hepáticas.

\* demostrada por antibiograma.



### Interacciones

Cirpofloxacin usado en forma concurrente con Teofilina, aumenta los niveles sanguíneos de Teofilina.

Los antiácidos a base de Mg y Al retardan la absorción de Ciprofloxacina.

### Reacciones Adversas

#### **Flebitis y tromboflebitis**

Se han observado alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, dispepsia y dolor abdominal, **cefalea, excitación, cansancio, vértigo,**

### Sobredosis - Tratamiento

#### **reacciones cutáneas.**

Pueden aumentar en forma significativa los efectos adversos por ingestión de altas dosis. Como tratamiento se recomienda aplicar inmediatamente lavado gástrico y reducir los niveles de Ciprofloxacina en el suero mediante diálisis.

### Vía de Administración - Posología

Dosis : Según prescripción médica

### Vía Oral

Adultos : El rango de dosis para adultos es de 250 - 750 mg 2 veces al día.  
Infecciones del tracto urinario 250 - 500 mg 2 veces al día.  
Infecciones del tracto respiratorio 250 - 750 mg 2 veces al día.

En general en la mayor parte de las infecciones 500 - 750 mg 2 veces al día.

### Tratamiento

Depende la severidad de las infecciones y respuesta clínica. En infecciones agudas el período usual de tratamiento es de 5 -10 días por vía oral. Generalmente el tratamiento debe ser continuado por los menos durante 3 días después que los signos y síntomas de la infección han desaparecido.

Ciprofloxacina es sensible a la luz.

### Presentación

Venta Público : 6, 8, 10, 15 y 20 c.recub. en blister pack impreso incluido en estuche de cartulina impreso.

Clínico : 100, 250, 500 y 1.000 c.recub. en blister pack impreso o celofán blanco impreso incluido en caja de cartón con etiqueta impresa.

M.Médica : 204 c.recub. en blister pack impreso incluido en estuche de cartulina impreso.

\*\*\*\*\*

