FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synalotic 3 mg/ml + 0,25 mg/ml gotas óticas en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución contiene 3 mg de ciprofloxacino (como hidrocloruro) y 0,25 mg de acetónido de fluocinolona.

Excipientes con efecto conocido:

Parahidroxibenzoato de metilo (E218), 0,6 mg por ml.

Parahidroxibenzoato de propilo (E216), 0,3 mg por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas óticas en solución.
Solución límpida transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Synalotic está indicado en adultos y niños de 6 meses de edad y mayorespara las siguientes infecciones:

- otitis externa aguda (OEA)
- otitis media aguda con tubos de timpanostomía (OMAT)

causadas por microorganismos sensibles a ciprofloxacino (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y pacientes de edad avanzada

Otitis externa aguda y otitis media aguda con tubos de timpanostomía: Aplicar 6-8 gotas de solución en el conducto auditivo externo afectado cada 12 horas durante 7 días.
En general, no se han observado diferencias en la seguridad y eficacia entre pacientes de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Población pediátrica

La dosis en niños de 6 meses de edad y mayores es la misma que la dosis en adultos para ambas indicaciones.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Insuficiencia renal y hepática
No es necesario un ajuste de dosis.

Forma de administración

Vía ótica.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento
Es recomendable calentar el frasco antes de su utilización manteniéndolo en la palma de la mano durante algunos minutos.
Esto evitará la sensación de incomodidad cuando se instile la solución fría en el canal auditivo. El paciente debe inclinar la cabeza hacia un lado, de forma que el oído afectado quede hacia arriba.

Se deben aplicar las gotas en el oído afectado y tirar del lóbulo de la oreja varias veces. Para los pacientes con otitis media aguda con tubos de timpanostomía, es necesario bombear el trago 4 veces, presionándolo, para facilitar la penetración de la gotas en el oído medio. Mantener la cabeza en esta posición durante 1 minuto aproximadamente para que las gotas puedan penetrar en el conducto auditivo.

Repetir la operación, en caso necesario, en el otro oído.

Para evitar la contaminación de la punta del gotero y con el fin de limitar los riesgos de infección por bacterias, se debe tener cuidado de no tocar la oreja o el conducto auditivo externo y sus alrededores u otras superficies con la punta del frasco. Mantenga el frasco bien cerrado cuando no lo use. Conserve el frasco hasta la finalización del tratamiento.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o al acetónido de fluocinolona, a otras quinolonas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infecciones virales del conducto auditivo externo, incluyendo infecciones por varicela y herpes simplex, e infecciones fúngicas óticas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento es sólo para uso ótico, no para uso oftálmico, inhalación o inyección. Este medicamento no debe ser ingerido ni inyectado.

Si la otorrea persiste tras realizar el tratamiento completo, o si se producen dos o más episodios de otorrea en el plazo de seis meses, se recomienda realizar una evaluación adicional para descartar una afección subyacente como un colesteatoma, un cuerpo extraño o un tumor.

Si después del tratamiento alguno de los signos y síntomas persisten, se recomienda la realización de una nueva evaluación de la enfermedad y el tratamiento.

Debe suspenderse Synalotic en cuanto aparezca una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. En pacientes tratados con quinolonas sistémicas, se han notificado reacciones graves y ocasionalmente mortales de hipersensibilidad (anafilácticas), algunas después de la primera dosis. Las reacciones de hipersensibilidad aguda pueden requerir tratamiento de emergencia inmediato.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Al igual que con otros antibióticos, el uso de este producto puede dar lugar a la proliferación de microorganismos que no son sensibles a los mismos, incluyendo cepas de bacterias, levaduras y hongos. Si ocurriera una sobreinfección, se deben tomar las medidas apropiadas.

Algunos pacientes que toman quinolonas sistémicas han mostrado sensibilidad de moderada a grave en la piel al contacto con el sol. Debido al lugar donde se administra Synalotic, es poco probable que este producto pueda causar reacciones de fotosensibilidad.

Los corticosteroides pueden reducir la resistencia a las infecciones bacterianas, víricas o fúngicas favoreciendo su establecimiento y enmascarando los signos clínicos de infección e impidiendo el reconocimiento de la falta de eficacia del antibiótico, o suprimiendo las reacciones de hipersensibilidad a las sustancias del medicamento.

Synalotic puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo (ver sección 4.8).

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosterioides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Synalotic en niños menores de 6 meses. En circunstancias excepcionales, se podría utilizar el tratamiento con Synalotic en esta sub-población de niños después de una minuciosa evaluación de la relación beneficio-riesgo por el médico prescriptor, teniendo en cuenta que, aunque no hay problemas de seguridad conocidos o diferencias en el proceso de la enfermedad que imposibiliten el uso en estos niños, no existe suficiente experiencia clínica en estos subgrupos específicos de población pediátrica

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Synalotic. Sin embargo, dados los insignificantes niveles plasmáticos observados tras la administración por vía ótica (ver sección 5.2), es improbable que ciprofloxacino o acetónido de fluocinolona produzcan interacciones sistémicas clínicamente relevantes con otros medicamentos.

Se ha demostrado que la administración sistémica de algunas quinolonas potencia los efectos de los anticoagulantes orales, warfarina y sus derivados, y está vinculada con los aumentos transitorios de la creatinina sérica en pacientes que reciben ciclosporina de forma concomitante.

Se ha observado que la administración por vía oral de ciprofloxacino inhibe las isoenzimas CYP1A2 y CYP3A4 del citocromo P450 y altera el metabolismo de los compuestos de metilxantina (cafeína, teofilina). Tras administración ótica de Cetraxal Plus, las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino son bajas, y es poco probable que la interacción entre el metabolismo de P450 y los medicamentos concomitantes provoque cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de los compuestos de metilxantina.

No se recomienda la administración concomitante con otros medicamentos por vía ótica. Si se debe administrar más de un medicamento por esta vía, es recomendable administrarlos por separado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos disponibles sobre la administración de ciprofloxacino a mujeres embarazadas no muestran toxicidad malformativa ni feto-neonatal.

Dado que la exposición sistémica a ciprofloxacino será muy baja, no se esperan daños en el feto. Los corticosteroides han demostrado ser teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administran por vía sistémica en dosis relativamente bajas.

Algunos corticosteroides han demostrado ser teratogénicos tras una aplicación dérmica en animales de laboratorio.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas sobre los efectos teratogénicos de acetónido de fluocinolona.

Antes de la administración de este medicamento debe valorarse que el beneficio derivado del tratamiento sea superior al posible riesgo.

Lactancia

Ciprofloxacino se excreta en la leche materna. Debido a que la exposición sistémica a ciprofloxacino será muy baja, no se esperan efectos en lactantes.

Los corticosteroides administrados sistémicamente aparecen en la leche materna y pueden suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos adversos.

No se sabe si la administración tópica de corticosteroides puede dar lugar a una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche humana.

Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando Synalotic se administre a una mujer lactante.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de Cetraxal Plus en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta la vía de administración y las condiciones de uso, la influencia de Synalotic sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas que se enumeran en la tabla siguiente, se observaron en estudios clínicos o con la experiencia postcomercialización. Se ordenaron en función de la clasificación por órganos y sistemas y se clasificaron de acuerdo con el criterio siguiente: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	**Término preferido MedDRA**
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes: candidiasis, infección ótica micótica, otitis media contralateral

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: disgeusia Poco frecuentes: parestesia (hormigueo en los oídos), mareo, cefalea, llanto
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida: Visión borrosa (ver también sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes: dolor de oídos, molestia en el oído, prurito en el oído Poco frecuentes: hipoacusia, acúfenos, otorrea, congestión del oído, trastorno de la membrana timpánica, hinchazón del pabellón auditivo
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exfoliación de la piel, erupción eritematosa, erupción, tejido de granulación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: irritabilidad, fatiga
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes: residuo de medicamento
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes: oclusión de un dispositivo (obstrucción de los tubos de timpanostomía)
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales (anafilácticas), algunas tras la administración de la primera dosis, en pacientes que recibían tratamiento con quinolonas sistémicas. Algunas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de c, angioedema (incluyendo edema laríngeo, faríngeo o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

En pacientes que recibían fluoroquinolonas sistémicas se han notificado roturas de tendones del hombro, mano o Aquiles entre otros, que requirieron reparación quirúrgica o provocaron una incapacidad prolongada. Los estudios y la experiencia postcomercialización con fluoroquinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas roturas puede verse aumentado en pacientes que reciben corticosteroides, en especial, en pacientes de edad avanzada y en tendones sometidos a gran tensión, incluyendo el tendón de Aquiles. Hasta la fecha, los datos clínicos y de postcomercialización no han demostrado que exista una relación clara entre la administración ótica de ciprofloxacino y estas reacciones adversas del tejido conectivo y musculoesquelético.

Población pediátrica

Synalotic ha demostrado ser seguro en pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos relativos a la sobredosis.

Debido a los insignificantes niveles plasmáticos observados tras la aplicación en el oído, es poco probable que la administración tópica de ciprofloxacino o acetónico de fluocinolona produzca efectos sistémicos clínicamente significativos.

Es muy poco probable que se produzca sobredosis aguda, no obstante, en el caso de sobredosis crónica o utilización inadecuada, pueden aparecer signos de hipercortisolismo.

La limitada capacidad de retención de productos óticos en el canal auditivo hace que la sobredosis por vía ototópica sea prácticamente descartable. Sin embargo, una ingestión oral de Synalotic que provoque sobredosis o un tratamiento ótico a largo plazo, pueden producir una supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA). A pesar de que la reducción en la velocidad de crecimiento de los pacientes pediátricos y/o la supresión de las concentraciones plasmáticas de cortisol puede ser más pronunciada tras una sobredosis considerable o un tratamiento prolongado (p. ej. varios meses) con Synalotic, es de esperar que el efecto sea transitorio (de días a semanas) y fácilmente reversible, sin secuelas a largo plazo.

En caso de ingerir accidentalmente el preparado, el tratamiento incluiría vaciado gástrico mediante el vómito inducido o lavado gástrico, administración de carbón activado y antiácidos que contengan magnesio o calcio.

El tratamiento adicional debe realizarse de acuerdo con lo indicado clínicamente o según las recomendaciones del centro nacional de toxicología, cuando estén disponibles.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: corticoesteroides y antiinfecciosos en combinación, código ATC: S02CA05.

Acetónido de fluocinolona

Acetónido de fluocinolona es un corticosteroide sintético fluorado con propiedades antiinflamatorias, antipruriginosas y vasoconstrictoras. Los primeros efectos antiinflamatorios de los corticoides tópicos incluyen la inhibición de la migración de los macrófagos y leucocitos y su actividad en la zona inflamada, produciendo asimismo la reversión de la dilatación y la permeabilidad vascular. También puede inhibir ciertas manifestaciones tardías de los procesos inflamatorios tales como la producción de capilares, los depósitos de colágeno y la formación de queloides (cicatrices hipertróficas).

Ciprofloxacino

Mecanismo de acción:

Como agente antibacteriano perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, la acción bactericida de ciprofloxacino se debe a la inhibición tanto de la topoisomerasa de tipo II (ADN-girasa) como de la topoisomerasa de tipo IV, necesarias para la replicación, la transcripción, la reparación y la recombinación del ADN bacteriano.

Mecanismo de resistencia:

El principal mecanismo de resistencia en *P. aeruginosa* al ciprofloxacino es la mutación en los genes que codifican para la diana del antibiótico (gyr A, gyrN, parC, parE). Otro mecanismo de resistencia descrito es la sobreexpresión de las bombas de expulsión que eliminan el antibiótico fuera de la bacteria, en particular, las codificadas por Mex (Multiple EffluX). Las mutaciones individuales no necesariamente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

implican resistencia clínica, siendo generalmente necesarias varias mutaciones simultaneas para que se manifieste una resistencia al tratamiento con el antibiótico. Por otra parte, hay que tener en consideración la alta concentración de antibiótico en el lugar de acción cuando se administra tópicamente, muy por encima de la concnetración mínima inhibitoria de los organismos relevantes, y como consecuencia, la aparición de resistencia bacteriana en estas condiciones es extremadamente improbable. De hecho, se ha descrito que la probabilidad de aparición de resistencia parece ser mucho menor si se realiza una administración tópica en comparación con la administración por vía sistémica.

Puntos de Corte:

Para la mayoría de los agentes tópicos hay pocos datos farmacológicos ni datos relativos a los resultados del tratamiento. Por esta razón se propone que los puntos de corte epidemiológicos EUCAST (ECOFFs) se utilicen para indicar la sensibilidad a los agentes tópicos.

Puntos de corte recomendados por EUCAST para ciprofloxacino (Tabla v. 5.0, vigente desde 2015-01-01)

Microorganismos	Sensible (S)	Resistente (R)
Staphylococcus spp.	S ≤ 1 mg/l	R ≥ 1 mg/l
Streptococcus pneumoniae	S ≤ 0,125 mg/l	R ≥ 2 mg/l
Haemophilus influenzae y *Moraxella catarrhalis*	S ≤ 0,5 mg/l	R ≥ 0,5 mg/l
Pseudomonas aeruginosa	S ≤ 0,5 mg/l	R ≥ 1 mg/l

La prevalencia de la resistencia puede variar según la zona geográfica y el tiempo para los microorganismos seleccionados. Es recomendable disponer de información local sobre resistencias, especialmente cuando se traten infecciones graves. Esta información proporciona únicamente una orientación aproximada sobre las probabilidades de que el microorganismo sea sensible a este antibiótico.

En las tablas siguientes, se muestran aquellos casos cuyas pautas de resistencia se sabe que varían en la Unión Europea:

Otitis media aguda con tubos de timpanostomía (OMAT)

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos gram positivos aerobios: *Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina) *Streptococcus pneumoniae* Microorganismos gram negativos aerobios: *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Pseudomonas aeruginosa*
Especies en las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos gram positivos aerobios: *Staphylococcus aureus* (resistente a la meticilina)

Otitis externa aguda (OEA)

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos gram positivos aerobios: *Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Microorganismos gram negativos aerobios: *Pseudomonas aeruginosa*
Especies en las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos gram positivos aerobios: *Staphylococcus aureus* (resistente a la meticilina)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Vía ótica

Se obtuvieron muestras de sangre en dos estudios de OMAT para determinar los niveles plasmáticos de ciprofloxacino y/o acetónido de fluocinolona. El análisis farmacocinético mostró un nivel insignificante o ausencia de niveles de los principios activos, lo que demuestra que es poco probable que la aplicación tópica de Synalotic en el oído resulte en niveles sistémicos relevantes de ciprofloxacino y/o acetónido de fluocinolona desde el punto de vista farmacocinético o clínico..

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad de ciprofloxacino se ha estudiado en profundidad. Los estudios en animales no han demostrado efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. En estudios pre-clínicos y en humanos se han descrito efectos adversos sobre el sistema nervioso central y posible daño del cartílago y los tendones. Se han observado efectos sobre el cartílago inmaduro en animales jóvenes y prenatales expuestos a quinolonas. Sin embargo, estos efectos tóxicos se han observado después de la administración oral o intravenosa a dosis que no se pueden lograr con la administración ótica.

La administración ótica de este medicamento debe ser considerada segura y no se espera riesgo de pérdida de la audición durante la práctica clínica, ya que no se observaron signos relevantes de ototoxicidad después de administrar Synalotic intratimpánicamente a cobayos durante 28 días.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)

Parahidroxibenzoato de propilo (E216)

Povidona

Dietilenglicol monoetil éter

Glicereth-26 (compuesto de glicerina y óxido de etileno)

Ácido clorhídrico diluido y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Una vez abierto: 1 mes

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Synalotic se suministra en frascos de 10 ml de polietileno blanco con un gotero de polietileno apropiado para uso ótico. Los frascos se cierran con un tapón de polietileno.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Industrial Farmacéutica Cantabria, S.A.
Barrio Solía 30
La Concha de Villaescusa
39690 Cantabria (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.655

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23/05/2002
Fecha de renovación de la autorización: 25/03/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios