

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S), TITULAR(ES) DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Reino Unido	Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Dinamarca		Ciprofloxacino	2 mg/ml	Solución para perfusión	Via intravenosa	50 ml, 100 ml, 200 ml
Dinamarca		Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Dinamarca	Ciprofloxacino Nycomed	2 mg/ml	Solución para perfusión	Via intravenosa	50 ml, 100 ml, 200 ml
Finlandia		Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Dinamarca	Ciprofloxacino Nycomed	2 mg/ml	Solución para perfusión	Via intravenosa	50 ml, 100 ml, 200 ml
Noruega		Nycomed Pharma AS Drammensveien 852 NO-1372 Asker Noruega	Ciprofloxacino Nycomed	2 mg/ml	Solución para perfusión	Via intravenosa	50 ml, 100 ml, 200 ml
Suecia		Nycomed AB Tegeluddvägen 17-21 S-102 53 Stockholm Suecia	Ciprofloxacino Nycomed	2 mg/ml	Solución para perfusión	Via intravenosa	50 ml, 100 ml, 200 ml

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADOS POR LA EMA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE **Ciprofloxacín Nycomed** y nombres asociados (véase Anexo I)

El ciprofloxacino es una quinolona eficaz *in vitro* frente a un gran número de bacterias aerobias gramnegativas, así como frente a algunos microorganismos grampositivos. Produce un rápido efecto bactericida al inhibir la DNA-girasa, con lo que se inhibe la síntesis de DNA. El ciprofloxacino se absorbe rápida y eficazmente tras su administración por vía oral. Existe una correlación lineal entre la dosis y la concentración plasmática.

El tratamiento de los pacientes con infecciones urinarias (IU) complicadas es actualmente de carácter empírico y comprende la administración de un antibiótico de amplio espectro (fluoroquinolona) y posiblemente un tratamiento posterior durante 10-14 días, dependiendo del cultivo de orina y de la sensibilidad. Para evitar el fracaso del tratamiento y la aparición de resistencia, son requisitos previos un cumplimiento terapéutico y una posología adecuados.

Durante el procedimiento de remisión, se pidió al solicitante/titular de la autorización de comercialización que:

1. presentara datos clínicos y comentara el perfil de riesgo/beneficio de la dosis propuesta en infecciones urinarias (IU). El solicitante/TAC debía comentar tanto la dosis de 100 mg dos veces al día como la dosis de 200–400 mg dos veces al día desde el punto de vista de la seguridad y la eficacia. Al mismo tiempo, debía comentar los datos en relación con las infecciones de las vías urinarias altas y bajas complicadas o no.
2. presentara datos clínicos y comentara el perfil de riesgo/beneficio de la dosis diaria máxima en adultos, es decir, si debían administrarse 400 mg dos veces al día o 400 mg tres veces al día.

El solicitante/TAC no presentó datos clínicos en los que se abordasen las cuestiones referentes al perfil de riesgo/beneficio de la dosis propuesta en IU y a la dosis diaria máxima en adultos, por tratarse de una solicitud “genérica” (producto de referencia/original: Ciproxin de Bayer).

Para apoyar la posología recomendada de 200-400 mg de ciprofloxacino dos veces al día en el tratamiento de infecciones urinarias complicadas, el solicitante/TAC presentó evidencias científicas de peso. Un gran número de los estudios publicados han demostrado la eficacia y seguridad del ciprofloxacino utilizando la dosis intravenosa de 200-400 mg dos veces al día y la correspondiente dosis por vía oral de 250-500 mg dos veces al día en el tratamiento de las infecciones urinarias. Búsquedas bibliográficas adicionales demostraron que sólo una parte minoritaria de la literatura publicada menciona el uso de 100 mg de ciprofloxacino por vía intravenosa dos veces al día; por ejemplo, Martindale indica que la dosis intravenosa habitual en adultos se sitúa entre 100 y 400 mg dos veces al día, pero no se refiere expresamente al tratamiento de las infecciones urinarias. No se halló ningún estudio clínico en el que se hubieran administrado 100 mg por vía intravenosa dos veces al día para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas.

La práctica médica en el uso de ciprofloxacino para el tratamiento de IU ha evolucionado y cambiado desde que se autorizó este fármaco por primera vez en 1987. La posología recomendada de 200-400 mg dos veces al día se ajusta a la práctica médica actual y está respaldada por la literatura publicada presentada desde mediados del decenio de 1990 hasta la fecha.

Además, en un estudio clínico realizado por Frankenschmidt y cols. (1) se demostró una respuesta clínica de las fluoroquinolonas dependiente de la dosis en el tratamiento de las IU complicadas. Según los estudios farmacodinámicos, el ciprofloxacino, al igual que otras fluoroquinolonas, tiene un efecto bactericida que depende de la concentración. Por tanto, el AUC por encima de la CIM es determinante de la eficacia y por ello es fundamental que se alcancen concentraciones elevadas en la localización de los organismos patógenos que se desean eliminar. La actividad antimicrobiana de las fluoroquinolonas

en la orina disminuye dependiendo del pH y de distintos solubles, sobre todo cationes. Además, en las IU complicadas, la formación de una biopelícula puede desempeñar un papel importante cuando la sensibilidad de los microorganismos patógenos es varias veces menor que la de las células de cultivos puros o planctónicas. Naber y cols. (2) determinaron los títulos bactericidas urinarios (TBU) *ex vivo* de distintas fluoroquinolonas y concluyeron que, para una cepa muy sensible de *E. coli*, una dosis baja de ciprofloxacino, como 100 mg dos veces al día, puede ser suficiente para el tratamiento de IU no complicadas, mientras que para el tratamiento de IU complicadas por *Pseudomonas aeruginosa* se necesita al menos una dosis de 500 mg dos veces al día (equivalente a 400 mg por vía intravenosa dos veces al día).

Se ha demostrado que la exposición a quinolonas en concentraciones subinhibitorias aumenta significativamente la tasa de mutación en *E. coli*, estafilococos, neumococos y especies de *Mycobacterium*, además de seleccionar la resistencia *per se* (3). Los principales expertos en este campo insisten actualmente en la importancia de utilizar regímenes posológicos de fluoroquinolonas que permitan alcanzar concentraciones *in vivo* superiores a las concentraciones de prevención de mutantes, evitando así mutantes de primer paso.

Por tanto, una posología adecuada para conseguir una eficacia clínica óptima y prevenir la aparición de resistencia a los antimicrobianos es fundamental tanto para los pacientes a título individual como para la sociedad, sobre todo teniendo en cuenta el aumento actual de uropatógenos resistentes.

Para justificar la dosis máxima propuesta de 1200 mg (400 mg tres veces al día) en lugar de 800 mg, el solicitante/TAC se remitió a la literatura publicada.

No se incluyeron ni revisaron estudios clínicos referentes al tratamiento de infecciones urinarias complicadas o con peligro para la vida con la dosis máxima de 1200 mg [o 1500 mg por vía oral]. No obstante, los datos bibliográficos presentados demostraban la seguridad y eficacia del ciprofloxacino en dosis elevadas (dosis diaria), con o sin opción de cambio a la vía oral, en algunas infecciones graves o con peligro para la vida (neumonía grave, neutropenia, exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica, infecciones extrahospitalarias complicadas de la piel y tejido subcutáneo, infecciones en pacientes con cáncer y bacteremia). El tratamiento fue bien tolerado, siendo los acontecimientos adversos más frecuentes los trastornos gastrointestinales. La frecuencia de acontecimientos adversos probable o posiblemente relacionados con la medicación no mostró diferencias significativas entre los pacientes tratados con ciprofloxacino y los grupos de comparación.

En vista del aumento de resistencia a las quinolonas entre los microorganismos patógenos urinarios en Europa, se considera importante establecer un régimen posológico óptimo, puesto que la infradosificación puede dar lugar a una respuesta clínica deficiente y conlleva el riesgo de aparición de cepas resistentes. La aparición de resistencia depende también, además del uso cuantitativo absoluto de agentes quinolónicos, de factores farmacocinéticos y farmacodinámicos (FC/FD). Los datos FC/FD actuales subrayan la importancia de una posología adecuada para evitar la aparición de resistencia.

Estas recomendaciones se ajustan también a las directrices terapéuticas actuales, a la práctica clínica en la mayoría de los países europeos y a las recomendaciones sobre otros productos genéricos y originales de ciprofloxacino ya autorizados en Europa. En todo caso, no debe sobrepasarse la dosis diaria de 1200 mg.

Bibliografía (no se incluyen todas las referencias presentadas)

1. Frankenschmidt A., Naber K.G., Bischoff W., Kullmann K. Once-Daily Fleroxacin Versus Twice-Daily Ciprofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections *J Urol* 1997; 158: 1494-1499.
2. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez, Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol*. 2001 Nov;40(5):576-88.
3. Marcusson LL et al. Mutant prevention concentrations of ciprofloxacin for urinary tract infection isolates of *Escherichia coli*. 2001; *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55:938-943.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando que

- El conjunto de la literatura publicada y los datos sobre resistencia presentados proporcionan una justificación suficiente, tanto desde el punto de vista de la eficacia como de la seguridad, para el uso de un régimen posológico de 200-400 mg de ciprofloxacino dos veces al día en el tratamiento de IU complicadas.
- Al tratarse de una solución para perfusión intravenosa, debe restringirse el uso del producto al tratamiento de IU complicadas.
- A partir de los datos publicados, que han demostrado que con la dosis máxima propuesta de 400 mg IV tres veces al día se consigue una mejor prevención de la resistencia a los antibióticos sin un aumento significativo de las reacciones adversas en infecciones graves y con peligro para la vida de otros sistemas y órganos, no existen razones para concluir que este perfil favorable de riesgo/beneficio vaya a ser significativamente diferente en el tratamiento de IU complicadas.

El CHMP recomendó que se concedan las autorizaciones de comercialización y la modificación del Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto del EMR, que se incluyen en el Anexo III para Ciprofloxacin Nycomed y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

CORRECCIONES A LA FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

El siguiente texto se incluirá en la ficha técnica o resumen de las características del producto:

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento en adultos de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles a ciprofloxacino cuando el tratamiento por vía oral no es posible o no resulta fiable:

- Neumonía causada por bacterias aerobias gram-negativas . El ciprofloxacino no constituye el tratamiento de elección en el tratamiento de la neumonía causada por *S. pneumoniae*.
- Infecciones complicadas del tracto urinario
- Prostatitis
- Enteritis bacteriana
- Infecciones en la piel y los tejidos blandos causadas por bacterias gram-negativas
- Osteomielitis
- Infecciones intraabdominales (el componente anaeróbico deberá cubrirse con un agente antibacteriano adecuado)
- Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Niños y adolescentes

Exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística en niños y adolescentes (5-17 años) causada por la *Pseudomonas aeruginosa*.

Ciprofloxacino Nycomed no está indicado para otras infecciones dentro de este grupo de edad.

Deberán tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales para el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis de ciprofloxacino intravenoso viene determinada por la gravedad y el tipo de infección, la sensibilidad del organismo u organismos patógenos y la edad, peso y función renal del paciente. El rango de dosificación recomendado para adultos con diferentes tipos de infección se incluye en la siguiente tabla. El rango de dosificación habitual para adultos es de 200 a 400 mg dos veces al día. En infecciones muy graves o amenazantes para la vida, la dosis puede aumentarse hasta 400 mg tres veces al día. El medicamento se puede perfundir directamente y administrar mediante perfusión de corta duración durante períodos de 30 a 60 minutos. La dosis de 400 mg debe administrarse durante un período de 60 minutos. La administración intravenosa inicial puede ir seguida de tratamiento por vía oral. Este medicamento no debe combinarse con otros que sean química o físicamente inestables en un pH de 3,9-4,5 (ver sección 6.2). Sin embargo, se ha observado que la solución para perfusión de ciprofloxacino 2 mg/ml es compatible con solución Ringer, solución de cloruro de sodio al 0,9 %, soluciones de glucosa al 5 % y al 10 % y solución de fructosa y glucosa/salina al 10 %. A menos que se demuestre la compatibilidad, la solución para perfusión debe administrarse siempre por separado. Además, se debe desechar cualquier fracción no utilizada del producto inmediatamente después de su uso.

Adultos

Pautas de dosificación recomendadas para el tratamiento de los siguientes tipos específicos de infección:

Indicaciones	Dosis intravenosa (mg de ciprofloxacino)
Neumonía causada por bacterias aerobias gram-negativas	200-400 mg dos veces al día
Infecciones complicadas del tracto urinario	200-400 mg dos veces al día
Infección del tracto respiratorio superior e inferior (en función de la gravedad y sensibilidad del microorganismo causante)	200-400 mg dos veces al día
Pacientes con fibrosis quística con infección del tracto respiratorio inferior por <i>Pseudomonas</i> *	400 mg dos veces al día

Otras infecciones (detalladas en la sección 4.1)	200-400 mg dos veces al día.
--	------------------------------

* Aunque la farmacocinética del ciprofloxacino se mantiene sin cambios en pacientes adultos con fibrosis quística, se debe tenerse en cuenta el bajo peso corporal de dichos pacientes a la hora de determinar la dosis.

Insuficiencia renal

Ajustes de dosis recomendados:

Aclaramiento de creatinina ml/min	Ajuste de dosis recomendada
Aclaramiento de creatinina entre 31 y 60 ml/min (creatinina sérica entre 120 y 170 micromol/l)	Dosis intravenosa diaria máxima de 800 mg, dividida en dos dosis
Aclaramiento de creatinina $\leq$ 30 ml/min (creatinina sérica $>$ 175 micromol/l)	Dosis intravenosa diaria máxima, 400 mg*

*Pacientes en hemodiálisis: en el día de la diálisis, la dosis de Ciprofloxacino Nycomed se debe administrar por vía intravenosa tras la diálisis.

La monitorización de las concentraciones plasmáticas del medicamento constituye la evidencia más fiable para realizar el ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajuste de la dosis.

Ancianos

Aunque se han detectado concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino más elevadas en la tercera edad, no es necesario realizar ajuste de la dosis.

Adolescentes y niños

Ciprofloxacino Nycomed no está recomendado para uso en niños menores de 18 años de edad. Al igual que con otros medicamentos de su clase, se ha observado que el ciprofloxacino provoca artropatía en las articulaciones que soportan el peso corporal en animales inmaduros.

Sin embargo, el análisis de los datos de seguridad disponibles para ciprofloxacino cuando se utilizó en pacientes menores de 18 años, quienes en su mayoría sufrían fibrosis quística, no mostró evidencia de daño en las articulaciones o cartílagos relacionado con el medicamento.

Los datos clínicos y farmacocinéticos respaldan el uso de ciprofloxacino en pacientes pediátricos con fibrosis quística (de 5 a 17 años de edad) con exacerbación pulmonar aguda asociada a infección por *P. aeruginosa*, a una dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa tres veces al día (dosis máxima diaria: 1.200 mg), ver secciones 4.4 y 5.2. La perfusión debe administrarse durante 60 minutos.

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR {vial de 50 ml, vial de 100 ml y vial de 200 ml}****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ciprofloxacino Nycomed 2 mg/ml solución para perfusión
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]
Ciprofloxacino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de ciprofloxacino lactato equivale a 2 mg de ciprofloxacino

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido clorhídrico, ácido láctico, cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
Vial de 50 ml
Vial de 100 ml
Vial de 200 ml

5. FORMAS Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No utilizar si se observan cristales dentro del vial.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

No refrigerar o congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Eliminar cualquier fracción no utilizada del producto inmediatamente después de su uso.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA {vial de 50 ml, vial de 100 ml y vial de 200 ml}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ciprofloxacino Nycomed 2 mg/ml solución para perfusión
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 ml
100 ml
200 ml

6. OTROS

PROSPECTO

El siguiente texto se incluirá en el prospecto:

1. QUÉ ES Ciprofloxacino Nycomed Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El ciprofloxacino es un agente antibiótico perteneciente al grupo de las quinolonas. Actúa destruyendo las bacterias que pueden causar infecciones.

Ciprofloxacino Nycomed se utiliza para el tratamiento en adultos de diversos tipos de infecciones, como la neumonía, así como de determinados tipos de infecciones del tracto urinario, infecciones de próstata, infecciones abdominales e intestinales, determinadas infecciones de la piel, infecciones de los huesos e infecciones en pacientes con sistema inmune debilitado.

En niños y adolescentes (5-17 años) con fibrosis quística, el ciprofloxacino Nycomed también puede utilizarse para tratar determinados tipos de infecciones pulmonares.

3. CÓMO USAR Ciprofloxacino Nycomed

Ciprofloxacino Nycomed le será administrado por su médico o por un especialista.

La dosis y la duración del tratamiento dependerán del tipo de infección y de su gravedad. Es importante que complete el tratamiento, incluso si empieza a sentirse mejor pasados unos días, ya que, de lo contrario, los síntomas podrían reaparecer.

Adultos

La dosis indicada para infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones de las vías respiratorias, neumonía y otras infecciones es de 200-400 mg dos veces al día.

La dosis diaria máxima en caso de infección muy grave o que suponga un peligro para la vida puede ser de hasta 1.200 mg al día, administrados en tres tomas diarias de 400 mg cada una.

Adolescentes y niños (de 5 a 17 años)

Exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística en pacientes pediátricos:

10 mg/kg tres veces al día (máximo 1.200 mg al día) o 10 mg/kg por vía intravenosa tres veces al día (máximo 1.200 mg al día) seguidos de 20 mg/kg por vía oral dos veces al día (máximo 1.500 mg al día).

Duración del tratamiento

Adultos

La duración habitual del tratamiento es de 5 a 7 días, pero puede ser necesario prolongarlo si la infección es grave o persistente.

Adolescentes y niños (de 5 a 17 años)

La duración del tratamiento para determinadas infecciones pulmonares en niños y adolescentes con fibrosis quística es de 10 a 14 días.