

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aratro 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco EFG

Aratro 500 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG

Aratro 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Aratro 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco:

- El frasco de 15 ml contiene 600 mg de azitromicina (equivalente a 628,92 mg de azitromicina dihidrato)
- El frasco de 30 ml contiene 1200 mg de azitromicina (equivalente a 1257,84 mg de azitromicina dihidrato)

La suspensión reconstituida contiene 40 mg/ml de azitromicina (equivalentes a 41,93 mg de azitromicina dihidrato/ml).

Aratro 500 mg polvo para suspensión oral en sobre:

Cada sobre contiene 500 mg de azitromicina base (equivalentes a 524,05 mg de azitromicina dihidrato).

Aratro 500 mg comprimidos recubiertos con película:

Cada comprimido contiene 500 mg de azitromicina base (equivalentes a 524,10 mg de azitromicina dihidrato).

Excipientes con efecto conocido

Aratro 500 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto contiene: 3 mg de lactosa, y 0,38 mg de sodio

Aratro 500 mg polvo para suspensión oral en sobre

Cada sobre contiene: 4,53 g de sacarosa, 22,79 mg de sodio, 0,4 mg de etanol, 24,4 mg de glucosa y <10 ppm de sulfitos

Aratro 200 mg/5ml polvo para suspensión oral en frasco

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene: 3,6 g de sacarosa, 16,39 mg de sodio, 0,063 mg de etanol, 4,79 mg de glucosa y <10 ppm de sulfitos

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Aratro 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco:

Polvo seco para suspensión oral de color marfil y olor afrutado y suspensión reconstituida de aspecto lechoso.

Aratro 500 mg polvo para suspensión oral en sobre:

Polvo seco para suspensión oral de color marfil y olor afrutado y suspensión reconstituida de aspecto lechoso.

Aratro 500 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimidos de color blanco y de forma capsular.

4. DATOS CLÍNICOS

-

4.1. Indicaciones terapéuticas

Azitromicina está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

- Sinusitis bacteriana aguda.
- Faringoamigdalitis.
- Otitis media aguda.
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
- Neumonía adquirida en la comunidad, de leve a moderadamente grave.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, de gravedad leve a moderada.
- Uretritis (gonocócica y no gonocócica) y cervicitis.
- Chancroide.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, el peso, la gravedad de la infección y del lugar de la infección, y de la sensibilidad del microorganismo.

La dosis y duración del tratamiento se detalla a continuación. Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

Adultos y población pediátrica con peso superior a 45 kg

	Régimen posológico 1	Régimen posológico 2
<ul style="list-style-type: none"> ▪ *Sinusitis bacteriana aguda ▪ Faringoamigdalitis ▪ Otitis media aguda ▪ Bronquitis crónica ▪ Neumonía adquirida en la comunidad ▪ Infecciones de la piel y tejidos blandos 	<p>Duración del tratamiento: 3 días.</p> <p>Administrar 500 mg al día en una única dosis.</p>	<p>Duración del tratamiento: 5 días</p> <p><i>Día 1:</i> administrar 500 mg al día en una única dosis.</p> <p><i>Día 2-5:</i> administrar 250 mg al día en una única dosis.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uretritis (gonocócica y no gonocócica) ▪ Cervicitis 	<p>Duración del tratamiento: 1 día.</p> <p>Administrar 1.000 mg al día en una única dosis.</p> <p>En caso de infección por <i>N.gonorrhoea</i>, administrar la misma dosis en combinación con ceftriaxona (250 mg).</p>	No procede
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chancroide 	<p>Duración del tratamiento: 1 día.</p> <p>Administrar 1.000 mg al día en una única dosis.</p>	No procede

*Sinusitis, el tratamiento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

En caso de que se sospeche infección por *Neisseria gonorrhoea*, la dosis recomendada es de 1.000 mg en combinación con ceftriaxona (250 mg).

Población pediátrica con peso inferior a 45 kg de peso

Se recomienda emplear Aratro 200 mg/5ml polvo para suspensión oral.

La dosis total recomendada en la población pediátrica de niños mayores de 1 año es de 30 mg/kg, administrados en una sola toma diaria de 10 mg/kg durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis puede ser administrada durante un periodo de 5 días, administrando una dosis única de 10 mg/kg el primer día, para continuar con una dosis única de 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

Faringitis estreptocócica, en niños mayores de 2 años, 10 mg/kg ó 20 mg/kg durante 3 días, en la que no se debe exceder de la dosis máxima diaria de 500 mg.

La pauta posológica en función del peso sería la siguiente:

Peso (kg)	Régimen posológico 1	Régimen posológico 2	Tamaño del frasco (ml)
< 15*	Administrar 10 mg/kg al día con una única dosis	<i>Día 1:</i> administrar 10 mg/kg en una única dosis <i>Día 2-5:</i> administrar 5 mg/kg en una única dosis	15 ml
15-25	200 mg (5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 200 mg (5 ml) en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 100 mg (2,5 ml) en una única dosis	15 ml
26-35	300 mg (7,5 ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 300 mg (7,5 ml) en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 175 mg (3,75 ml) en una única dosis	30 ml
36-45	400 mg (10 ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 400 mg (10 ml) en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 200 mg (5 ml) en una única dosis	30 ml
>45	La misma dosis que para los adultos	La misma dosis que para los adultos	30 ml

* La dosis en niños con peso inferior a 15 kg se debe medir lo más exactamente posible.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada se puede administrar la misma dosis que en el caso de los adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes arritmogénicos por lo que se recomienda una especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y *torsade de pointes* (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no es necesario un ajuste posológico (ver sección 4.4). Azitromicina se debe administrar con precaución en pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función hepática de leve (Child-Pough clase A) a moderada (Child-Pough clase B). No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteraciones de la función hepática más grave (Child-Pough clase C) (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Aratro 500 mg comprimidos recubiertos con película:

Este medicamento se debe administrar como una dosis diaria única. Los comprimidos deben ser ingeridos enteros con agua y se pueden tomar con o sin comida.

Aratro 200 mg/5ml polvo para suspensión oral en frasco:

Reconstituir antes de usar.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Este medicamento se puede tomar con o sin comida.

Aratro 500 mg polvo para suspensión oral en sobre:

Este medicamento se debe administrar como una dosis diaria única. Verter el contenido del sobre en un vaso con un tercio de agua y mezclar bien. La suspensión reconstituida se debe ingerir inmediatamente con o sin comida.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina o cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones alérgicas

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un periodo de observación y tratamiento prolongado.

Si ocurre una reacción alérgica, se debe interrumpir el tratamiento con azitromicina y se debe instaurar una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento se debe realizar con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida (ver sección 4.8). Algunos pacientes puede que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

Se debe realizar inmediatamente un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. La administración de azitromicina se debe interrumpir en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

Derivados ergotamínicos

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Sobreinfección

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD se debe considerar en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina (ver sección 5.2), por lo que azitromicina se debe utilizar con precaución en este tipo de pacientes.

Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y *torsade de pointes* (ver sección 4.8). Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo *torsade de pointes*), que puede provocar una parada cardíaca, azitromicina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

- con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA (quinidina y procainamida) y III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida, terfenadina, agentes antipsicóticos (como pimozida), antidepresivos (como citalopram) y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina).
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

Miastenia gravis

Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina (ver sección 4.8).

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:

Las presentaciones en comprimidos recubiertos con película de azitromicina no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

En zonas con elevada resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tener en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros macrólidos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina para la prevención o tratamiento de infección por el Complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en niños.

Se ha notificado estenosis pilórica hipertrófica infantil tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida). Se debe informar a los padres y cuidadores para que contacten con su médico si aparece vómito o irritabilidad con la alimentación.

Advertencia sobre excipientes

Aratro 500 mg comprimidos contiene:

- Lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Sodio. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es esencialmente "exento de sodio".

Aratro 500 mg polvo para suspensión oral en sobre contiene:

- Sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.
- Sodio. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por sobre; esto es, esencialmente "exento de sodio".
- Etanol. Este medicamento contiene 0,007% de etanol (alcohol), esta pequeña cantidad se corresponde con 0,4 mg/dosis.
- Glucosa. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Sulfitos. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene sulfitos.

Aratro 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco contiene:

- Sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.
- Sodio. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por 5 ml de suspensión reconstituida; esto es, esencialmente "exento de sodio".
- Etanol. Este medicamento contiene 0,002% de etanol (alcohol), esta pequeña cantidad se corresponde con 0,063 mg/dosis.
- Glucosa. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Sulfitos. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene sulfitos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiácidos

En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. En pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos, dichos fármacos no se deben tomar simultáneamente.

Cetirizina

En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el equilibrio estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética, no se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

Digoxina y colchicina

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas de digoxina. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos e hidroxicloroquina debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver sección 4.4).

Derivados ergotamínicos

Debido a la posibilidad teórica de ergotismo se debe evitar el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotamínicos tales como ergotamina o dihidroergotamina (ver sección 4.4).

Citocromo P450

Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. No parece que haya interacciones farmacocinéticas como las observadas para la eritromicina y otros macrólidos. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromo-metabolito no ocurren con azitromicina.

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450:

Atorvastatina

La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificado casos poscomercialización de rabdomiólisis en pacientes que reciben azitromicina con estatinas.

Carbamazepina

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante.

Cimetidina

En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada dos horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de esta última. Por lo tanto, este medicamento se puede administrar concomitantemente con azitromicina.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante subsecuente a la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.

Ciclosporina

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC_{0-5} de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administren simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis convenientemente.

Efavirenz

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Fluconazol

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

Indinavir

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado tres veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Midazolam

En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

Rifabutina

La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina (ver sección 4.8).

Sildenafil

En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y C_{max} del sildenafil o de su principal metabolito circulante.

Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Teofilina

En estudios en voluntarios sanos no se ha observado interacción farmacocinética clínicamente significativa entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2) con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

Trimetoprim-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprim-sulfametoxazol (160mg/800mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7^o no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen suficientes datos sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en animales se demostró que la azitromicina atraviesa la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos. No se ha confirmado la seguridad del uso del principio activo azitromicina durante el embarazo. Por tanto, azitromicina solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio supera al riesgo.

Lactancia

La limitada información disponible en la literatura médica publicada indica que la azitromicina está presente en la leche humana a una dosis diaria media máxima estimada de 0,1 a 0,7 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos graves de la azitromicina en lactantes.

La decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con azitromicina se debe realizar teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

En estudios de fertilidad realizados en ratas, se ha observado una reducción en la tasa de embarazos tras la administración de azitromicina. Se desconoce la relevancia clínica en humanos de estos hallazgos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de azitromicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo al sistema de clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100, <1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000, <1/100$), raras ($\geq 1/10.000, <1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en las notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100, <1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, <1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000, <1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, infección vaginal neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis, candidiasis oral		Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		<i>Trombocitopenia, anemia hemolítica</i>
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad		<i>Reacción anafiláctica</i> (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia		
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo, insomnio	<i>Agitación</i>	<i>Agresividad, ansiedad, delirio, alucinación</i>
Trastornos del sistema nervioso		<i>Cefalea</i>	Mareo, somnolencia, disgeusia, parestesia		<i>Síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis</i> (ver sección 4.4)
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			Sordera, trastorno del oído, vértigo		<i>Alteración de la audición, incluyendo sordera, acúfenos</i>
Trastornos cardiacos			Palpitaciones		<i>Torsade de pointes</i> (ver sección 4.4), <i>arritmia</i> (ver sección 4.4), <i>incluyendo taquicardia ventricular, prolongación del</i>

					<i>intervalo QT en el ECG (ver sección 4.4)</i>
Trastornos vasculares			Sofocos		<i>Hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	<i>Diarrea</i>	<i>Vómitos, dolor abdominal, náuseas</i>	Estreñimiento, disfagia, flatulencia, dispepsia, gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar		<i>Pancreatitis, cambio de color de la lengua</i>
Trastornos hepatobiliares				<i>Función hepática anormal, ictericia colestática</i>	<i>Insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal) (ver sección 4.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis	<i>Reacciones de fotosensibilidad, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)</i>	<i>Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme</i>
Trastornos musculoesqueléticos			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		<i>Artralgia</i>
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal		<i>Insuficiencia renal, aguda, nefritis intersticial</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción			Edema, astenia, malestar general, fatiga, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico		
Exploraciones complementarias		Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en		

		disminuido en sangre, basófilos elevados, monocitos elevados, neutrófilos elevados	sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada, plaquetas aumentadas, hematocrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal		
Lesiones traumáticas e intoxicaciones			Complicación postintervención		

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Las reacciones adversas ocurridas a dosis superiores a las recomendadas fueron muy similares a las acontecidas a las dosis habituales.

Síntomas:

Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida reversible de la audición, náusea intensa, vómitos y diarrea.

Tratamiento:

En caso de sobredosis, están indicadas la administración de carbón activo, medidas generales sintomáticas y medidas de soporte general de las funciones vitales.

No hay datos acerca de los efectos de la diálisis en la eliminación de azitromicina. No obstante, debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, no es de esperar que sea dializable de forma significativa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico: macrólidos. Código ATC: J01FA10

Azitromicina es el primero de una subclase de los antibióticos macrólidos, conocidos como azálidos.

La molécula se forma al añadir un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de la eritromicina A. El nombre químico de azitromicina es 9-deoxi-9a-aza-9a-metilo-9a-homo-eritromicina A.

Mecanismo de acción

Azitromicina se une al componente 23S del RNA ribosómico (RNAr) en la subunidad 50s del ribosoma. Bloquea la síntesis de las proteínas inhibiendo la etapa de transpeptidación/translocación de dicha síntesis proteica.

Generalmente, la resistencia de diferentes especies bacterianas a los macrólidos se produce mediante tres mecanismos asociados con la alteración del lugar de acción, la modificación del antibiótico o por la alteración del transporte del antibiótico (bomba de expulsión). La bomba de expulsión en estreptococos

obedece a la presencia de los genes *mef* y da lugar a una resistencia limitada a los macrólidos (fenotipo M). La modificación en la diana está controlada por metilasas codificadas por genes *erm*.

Mecanismo de resistencia

Los dos mecanismos de resistencia a macrólidos más frecuentemente encontrados, incluyendo azitromicina, son la modificación del lugar de acción (a menudo por metilación del 23S rRNA) y la bomba de expulsión. La aparición de estos mecanismos de resistencia varía de especie a especie y dentro de la misma especie, la frecuencia de resistencia varía según la localización geográfica.

Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas en *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA).

Las cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina. Las cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas sensibles a meticilina (MSSA).

La inducción de resistencias significativas en ambos modelos, *in vitro* e *in vivo*, es rara, siendo =1 el aumento de dilución en CMI para *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *Enterobacteriae*, después de 9 administraciones sub-letales de principio activo y tres aumentos de dilución para *S. aureus* el desarrollo de resistencias *in vitro* causadas por mutación es rara.

Puntos de corte

Los criterios de sensibilidad a azitromicina para patógenos bacterianos típicos basándose en la determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) según el EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, v 6.0 (01.01.2016) se listan en la tabla que aparece a continuación:

	CMI (mg/L)	
	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1	>2
<i>Streptococcus spp</i> (grupos A, B, C y G)	≤0,25	>0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i> :	≤0,125	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25	>0,5

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y con el tiempo, por tanto, es útil disponer de la información local sobre resistencias para ciertas especies y particularmente para el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe solicitar un informe de experto cuando el uso del medicamento en algunos tipos de infección sea cuestionable por causa del nivel de prevalencia de resistencia local.

Especies en los que la resistencia adquirida puede ser un problema: La prevalencia de resistencia es igual o mayor del 10% en al menos un país de la Unión Europea.

Tabla: Espectro antibacteriano de azitromicina.

<p>Especies frecuentemente sensibles</p> <p>Aerobios Gram-positivos <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i></p>
--

sensible a eritromicina

sensible a penicilina

Streptococcus pyogenes

sensible a eritromicina

Aerobios Gram-negativos

Bordetella pertussis

Escherichia coli-ECET

Escherichia coli-ECEA

Haemophilus influenzae

Haemophilus ducreyi

Legionella spp.

Moraxella catarrhalis

sensible a eritromicina

sensibilidad intermedia a eritromicina

Pasteurella multocida

Anaerobios

Fusobacterium nucleatum

Fusobacterium necrophorum

Prevotella spp

Porphyromonas spp.

Propionibacterium spp.

Otros microorganismos

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia trachomatis

Listeria spp.

Complejo *Mycobacterium avium*

Mycoplasma pneumoniae

Ureaplasma urealyticum

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobios Gram-positivos

Staphylococcus aureus

sensible a meticilina

Coagulasa-neg. Staphylococci

sensible a meticilina*

Streptococcus pneumoniae

sensibilidad intermedia a penicilina

resistente a penicilina

sensibilidad intermedia a eritromicina

Streptococcus pyogenes

sensibilidad intermedia a eritromicina

Grupo *Streptococci viridans*

sensibilidad intermedia a penicilina

Aerobios Gram-negativos

Moraxella catarrhalis

resistente a eritromicina

Neisseria gonorrhoeae

Anaerobios

Peptostreptococcus spp.

Organismos intrínsecamente resistentes

Aerobios Gram positivos

Corynebacterium spp.

Enterococcus spp.

Staphylococci MRSA, MRSE

Streptococcus pneumoniae

resistente a eritromicina

resistente a penicilina y eritromicina

Streptococcus pyogenes

resistente a eritromicina

Grupo *Streptococci viridans*

resistente a penicilina

resistente a eritromicina

Aerobios Gram negativos

Pseudomonas aeruginosa

Anaerobios

Grupo *Bacteroides fragilis*

* Resistencia mayor al 50%

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras su administración por vía oral a voluntarios sanos, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (t_{max}) es de 2-3 horas. La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días.

Distribución

Azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares de azitromicina considerablemente superiores (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada) que las concentraciones plasmáticas. Esto indica que el fármaco se une ampliamente en los tejidos (volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 31 l/kg). El valor de la concentración máxima media observada en plasma (C_{max}) después de una administración a dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0,4 microgramos/ml, 2-3 horas después de la administración. Con la dosificación recomendada no se produce acumulación plasmática/sérica. La acumulación se produce en los tejidos donde los niveles son mucho mayores que en el plasma/suero. Tres días después de la administración de 500 mg como dosis única o en dosis divididas, se hallan concentraciones de 1,3 - 4,8 microgramos/g, 0,6 - 2,3 microgramos/g, 2,0-2,8 microgramos/g y 0-0,3 microgramos/ml en el pulmón, próstata, amígdalas y plasma, respectivamente.

Los picos de concentraciones medias medidos en leucocitos periféricos son mayores que el CMI90 de los patógenos más habituales.

En estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, azitromicina se acumula en los fagocitos; la liberación se promueve por fagocitosis activa. En modelos animales, este proceso parece contribuir a la acumulación tisular de la azitromicina. La unión a proteínas plasmáticas de azitromicina en el suero es variable y oscila del 52 % a 0,005 microgramos/ml al 18% a 0,5 microgramos/ml, dependiendo de la concentración sérica.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación plasmática terminal sigue a continuación de la semivida de depleción tisular que es de 2 a 4 días.

Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, mayoritariamente en las primeras 24 horas.

Se han encontrado concentraciones de hasta 237 microgramos/ml de azitromicina en la bilis humana, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo de glucosa, o por hidrólisis del conjugado cladinosa, 2 días después de un tratamiento de 5 días. Una comparación con los métodos de HPLC y determinación microbiológica sugiere que los metabolitos no tienen un papel importante en la actividad microbiológica.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de azitromicina en hombres de edad avanzada fue similar a la de adultos jóvenes, sin embargo, en mujeres de edad avanzada, aunque se observaron picos de concentraciones mayores (aumentados alrededor de un 30-50%), no se produjo acumulación significativa.

En voluntarios de edad avanzada (> 65 años), los valores del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo (AUC) tras un régimen de 5 días de tratamiento, fueron ligeramente más altos que los observados en voluntarios jóvenes (< 40 años), pero esta diferencia carece de significación clínica y, por consiguiente, no es necesario recomendar ajustes de la dosificación.

Insuficiencia renal

Después de una dosis oral única de azitromicina de 1 g, la C_{max} media y el AUC_{0-120} aumentaron un 5,1 % y un 4,2 % respectivamente en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular de 10-80 ml/min) comparada con la función renal normal (tasa de filtración glomerular >80ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular >80ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min), la C_{max} media y el AUC_{0-120} aumentaron en un 61% y un 35% respectivamente en comparación con los valores normales (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve (Child-Pough clase A) a moderada (Child-Pough clase B) no hay evidencia de cambios importantes de la farmacocinética sérica de azitromicina comparada con la de pacientes con función hepática normal. En estos pacientes parece que el aclaramiento urinario de azitromicina aumenta, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave (Child Pough clase C) (ver sección 4.2).

Población pediátrica

La farmacocinética se ha estudiado en niños de 4 meses a 15 años que tomaron cápsulas, gránulos o suspensión. La C_{max} alcanzada con 10 mg/kg el día 1 seguido de 5 mg/kg de los días 2 a 5, fue ligeramente inferior a la de adultos con 224 microgramos/l en niños de 0,6 a 5 años y después de 3 días y de 383 microgramos/l en los de edades entre 6 y 15 años. El $t_{1/2}$ a las 36 h en niños mayores estuvo dentro del rango esperado en adultos (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios con animales usando exposiciones 40 veces superiores a las que se alcanzaron con dosis terapéuticas clínicas, se encontró que azitromicina causó fosfolipidosis reversible, pero como regla general no hubo consecuencias toxicológicas asociadas. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para humanos que reciban azitromicina siguiendo las recomendaciones.

Las investigaciones electrofisiológicas han demostrado que azitromicina prolonga el intervalo QT.

Potencial carcinogénico

No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico.

Potencial mutagénico

No hay evidencia de un potencial para mutaciones genéticas y cromosómicas en modelos *in vivo* e *in vitro*.

Toxicidad para la reproducción

No se han observado efectos teratogénicos en estudios de embriotoxicidad en ratas después de administración oral de azitromicina. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día produjeron ligeros retrasos en la osificación fetal y en el aumento de peso de la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se han observado ligeros retrasos después de la administración de 50 mg/kg/día de azitromicina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo para suspensión oral en

frasco: Sacarosa

Hidroxipropilcelulosa

Fosfato trisódico anhidro

Goma xantana

Aroma de cereza (contiene etanol, sodio, glucosa (procedente de maltodextrina) y sulfitos)

Aroma de vainilla (contiene etanol, sodio, glucosa (procedente de maltodextrina) y sulfitos)

Aroma de plátano (contiene etanol, sodio, glucosa (procedente de maltodextrina) y sulfitos)

Polvo para suspensión oral en

sobre: Sacarosa

Hidroxipropilcelulosa

Fosfato trisódico

anhidro Goma

xantana

Aroma de cereza (contiene etanol, sodio, glucosa (procedente de maltodextrina) y sulfitos)

Aroma de vainilla (contiene etanol, sodio, glucosa (procedente de maltodextrina) y sulfitos)

Aroma de plátano (contiene etanol, sodio, glucosa (procedente de maltodextrina) y sulfitos)

Comprimidos recubiertos con

película: Excipientes del núcleo:

Almidón pregelatinizado

Crospovidona

Hidrogenofosfato de calcio anhidro

Laurilsulfato de sodio

Estearato de magnesio

Excipientes del

recubrimiento:

Hidroxipropilmetilcelulosa

Dióxido de titanio (E 171)

Lactosa

Triacetato de glicerol

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Aratro 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco (polvo sin reconstituir): 4 años. La suspensión oral reconstituida es estable durante un periodo de 10 días, tras el cual debe ser desechada.

Aratro 500 mg polvo para suspensión oral en sobre: 3 años.

Aratro 500 mg comprimidos recubiertos con película: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3. La suspensión reconstituida no se debe conservar a una temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Aratro 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco.

Se acondiciona en un frasco de vidrio topacio, cerrado con una cápsula de aluminio. El tapón perforado y la jeringa que acompañan al frasco son de plástico.

Se presenta en envases de un frasco de 15 ó 30 ml y 20 frascos de 15 ó 30 ml (envase clínico).

Se incluye una jeringa dosificadora con tres tipos de escalas: en kg (de 0 a 40 kg) en función del peso corporal; en ml (de 0 a 10 ml) en función del volumen de suspensión y en mg (de 0 a 400 mg) en función de la cantidad de principio activo.

Aratro 500 mg polvo para suspensión oral en sobre.

Se acondiciona en sobres de aluminio polietileno Surlyn.

Se presenta en envases con 3 y 100 sobres monodosis (envase clínico).

Aratro 500 mg comprimido.

Se acondiciona en blísteres de PVC-Aluminio. Se presenta en envases de 3 y 150 comprimidos (envase clínico).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones para la reconstitución del polvo para suspensión oral en frasco

El polvo para suspensión puede superar la señal de nivel marcada en el frasco. Este hecho es normal y se debe a la densidad específica del preparado.

Invierta el frasco y agítelo suavemente hasta que todo el polvo se mueva libremente. Abra el frasco y agregue la siguiente cantidad de agua en función del tamaño del frasco (para ello puede utilizar la jeringa dosificadora que se acompaña):

Frasco de 15 ml: 10 ml de agua

Frasco de 30 ml: 15 ml de agua

Coloque el tapón de plástico perforado y presiónelo hasta que quede introducido en la boca del frasco. Cierre el frasco con la tapa metálica. Agite enérgicamente hasta conseguir una suspensión homogénea. El

nivel de la suspensión quedará en la marca de enrase de la etiqueta. Cada 5 ml de suspensión reconstituida contendrán 200 mg de azitromicina.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Arafarma Group, S.A.
C/ Fray Gabriel de San Antonio, 6-
10 Pol. Ind. del Henares
19180 Marchamalo, Guadalajara, España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aratro 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco: 65643
Aratro 500 mg polvo para suspensión oral en sobre: 65640
Aratro 500 mg comprimidos recubiertos con película: 65642

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

Fecha de la primera autorización:

- Aratro 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral: 03/octubre/2003
- Aratro 500 mg polvo para suspensión oral en sobre: 26/septiembre/2003
- Aratro 500 mg comprimidos recubiertos con película: 24/septiembre/2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2024