

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rhodogil 750.000 UI/125 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 750.000 UI de espiramicina (DOE) y 125 mg de metronidazol (DOE).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 8 mg de sorbitol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones de Rhodogil se basan en la actividad antimicrobiana de sus dos componentes así como en su farmacocinética.

Tratamiento y prevención de infecciones estomatológicas agudas, crónicas o recidivantes tales como abscesos dentales y periodontitis.

Infecciones orofaríngeas causadas por gérmenes anaerobios.

Otitis y sinusitis.

Prevención de las complicaciones infecciosas locales postoperatorias en cirugía odontoestomatológica.

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

Adultos mayores de 15 años:

De 4 a 6 comprimidos al día en 2 ó 3 tomas, (correspondiente a 3 - 4,5 Millones de UI de espiramicina y 500 - 750 mg de metronidazol) durante 6-10 días consecutivos.

Niños:

- de 10 a 15 años: 3 comprimidos al día (correspondiente a 2,25 Millones de UI de espiramicina y 375 mg de metronidazol).

- de 5 a 10 años: 2 comprimidos al día (correspondiente a 1,5 Millones de UI de espiramicina y 250 mg de metronidazol). La forma farmacéutica de esta especialidad no es la más apropiada para su administración a este grupo de edad. Dado que no hay otra especialidad con estas características y con una forma farmacéutica pediátrica, su uso en niños de 5 a 10 años queda a criterio médico.

Pacientes con alteraciones de la función renal

Debido a que el grado de eliminación urinaria es muy pequeño, no es necesario un ajuste de la dosis.

Pacientes con alteración hepática

Insuficiencia hepática: Dado el riesgo de manifestaciones hepatotóxicas inducidas por la espiramicina que podrían agravar la condición patológica del paciente, debe realizarse un riguroso control clínico del mismo, con frecuentes y periódicas determinaciones analíticas y funcionales. Asimismo, la disfunción hepática

puede hacer que disminuya el aclaramiento plasmático del metronidazol y que se acumule y también sus metabolitos (ver sección 4.3). Dado que este medicamento es eliminado a través del hígado, debe ajustarse la dosis al grado de incapacidad funcional del mismo.

Ver sección 4.3. y 4.4.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento o a los imidazoles.
Disfunción hepática.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

- Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, no deben tomar este medicamento.

- Interrumpir el tratamiento en caso de ataxia, vértigo y confusión mental.

- Hay que tener en cuenta el posible riesgo de empeoramiento neurológico en pacientes con enfermedades graves, agudas o crónicas, del sistema nervioso central o periférico.

Si aparecen reacciones neurológicas (ver sección 4.8) durante el tratamiento, debe suspenderse la administración del medicamento.

- El metronidazol puede dar una coloración pardo rojiza de la orina debido a pigmentos hidrosolubles procedentes del metabolismo del producto.

- Evitar las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contengan alcohol debido al efecto Antabus (ver sección 4.5).

- Debido a la posibilidad de que se produzca leucopenia, deberán realizarse recuentos leucocitarios periódicos durante el tratamiento y en el periodo posterior al mismo, en pacientes con historial de discrasias sanguíneas.

- Debe valorarse cuidadosamente la utilización de Rhodogil en períodos más prolongados de lo normal, ya que el metronidazol es mutagénico y carcinogénico en estudios preclínicos (ver sección 5.3).

- Se han descrito casos de hepatotoxicidad grave/insuficiencia hepática aguda, incluidos algunos con un desenlace mortal de inicio muy rápido tras el comienzo del tratamiento, en pacientes con síndrome de Cockayne con medicamentos que contienen metronidazol para uso sistémico. Por consiguiente, en esta población el metronidazol se debe utilizar tras una minuciosa evaluación de los beneficios y los riesgos y únicamente en caso de que no se disponga de ningún tratamiento alternativo. Se deben realizar pruebas de la función hepática justo antes del comienzo del tratamiento, durante el tratamiento y tras su finalización hasta que la función hepática se encuentre dentro de los intervalos normales o hasta que se alcancen los valores basales. Si las pruebas de la función hepática presentan una elevación marcada durante el tratamiento, se suspenderá la administración del medicamento.

Se debe advertir a los pacientes con síndrome de Cockayne que comuniquen de inmediato a su médico cualquier síntoma de un posible daño hepático y que dejen de tomar metronidazol.

-Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, de tipo ampolloso, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda

(PEGA). Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y monitorizarlas cuidadosamente. Si existen signos de SSJ, NET (p. ej. rash cutáneo progresivo, a menudo con ampollas o lesión en las mucosas) o PEGA, el tratamiento con Rhodogil debe interrumpirse inmediatamente.

-Se han notificado casos de ideas suicidas con o sin depresión durante el tratamiento con Rhodogil. Se debe advertir a los pacientes que suspendan el tratamiento y que se pongan inmediatamente en contacto con su médico, si experimentan síntomas psiquiátricos durante el tratamiento.

Precauciones especiales de empleo:

- Debe valorarse cuidadosamente el uso de Rhodogil en tratamientos prolongados (ver sección 5.3).
- Si existen motivos por los que el metronidazol debe ser administrado durante periodos más prolongados de lo normal, se recomienda realizar análisis hematológicos, especialmente recuentos leucocitarios periódicos y los pacientes que padecen reacciones adversas tales como neuropatía central y periférica (parestesia, ataxia, vértigos, ataques convulsivos) deben ser monitorizados.
- Rhodogil debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.
- Los metabolitos de metronidazol pueden provocar un oscurecimiento de la orina.

Insuficiencia hepática: Dado el riesgo de manifestaciones hepatotóxicas inducidas por la espiramicina que podrían agravar la condición patológica del paciente, debe realizarse un riguroso control clínico del mismo, con frecuentes y periódicas determinaciones analíticas y funcionales. Asimismo, la disfunción hepática puede hacer que disminuya el aclaramiento plasmático del metronidazol y que se acumule y también sus metabolitos (ver sección 4.3). Dado que este fármaco es eliminado a través del hígado, debe ajustarse la dosis al grado de incapacidad funcional del mismo.

En relación con la espiramicina:

-Hidroxicloroquina o cloroquina: se debe considerar el balance de beneficios y riesgos antes de prescribir metronidazol con espiramicina u otros macrólidos a cualquier paciente en tratamiento con hidroxicloroquina o cloroquina, debido a un mayor riesgo potencial de accidentes cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 8 mg de sorbitol en cada comprimido.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debidas a espiramicina:

Asociación a tener en cuenta:

- Levodopa: se produce una inhibición de la absorción de la carbidopa con disminución de las tasas plasmáticas de levodopa. Si es necesaria la administración de ambas sustancias el paciente deberá ser vigilado estrechamente y la dosis de levodopa deberá ajustarse.
- Hidroxicloroquina o cloroquina: datos de estudios observacionales han demostrado que la coadministración de azitromicina con hidroxicloroquina en pacientes con artritis reumatoide se asocia con un mayor riesgo de accidentes cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Debido a un riesgo potencial similar con otros macrólidos cuando se usan en combinación con hidroxicloroquina o

cloroquina, se debe considerar con precaución el balance de beneficios y riesgos antes de prescribir Rhodogil a cualquier paciente en tratamiento con hidroxiclороquina o cloroquina.

Debidas a metronidazol:

Asociaciones desaconsejadas:

- Disulfiram: la asociación con disulfiram puede producir ataques delirantes o estados de confusión. Se recomienda no utilizar metronidazol simultáneamente ni en las dos semanas siguientes al uso de disulfiram en pacientes alcohólicos.

- Alcohol: las bebidas y medicamentos que contienen alcohol no deben consumirse durante el tratamiento con metronidazol al menos hasta un día después del mismo por la posibilidad de una reacción disulfirámica (efecto Antabus). Esta reacción se caracteriza por calor, enrojecimiento, calambres abdominales, vómitos, taquicardia, etc. Puede producirse acumulación de acetaldehído por interferencia con la oxidación del alcohol.

Asociaciones con precaución:

- Anticoagulantes orales derivados de la cumarina o de la indandiona (tipo warfarina): se puede producir un aumento del efecto de los anticoagulantes orales y un incremento del riesgo hemorrágico (reducción de su catabolismo hepático). Puede ser necesario controlar más frecuentemente las tasas de protrombina para adaptar, si es necesario, la posología de los anticoagulantes orales durante el tratamiento con metronidazol y después de 8 horas de su interrupción.

- Litio: el metronidazol puede aumentar los niveles plasmáticos de litio, debiendo por tanto vigilarse los niveles de litio, creatinina y electrolitos si el paciente que recibe metronidazol está en tratamiento con litio.

- Ciclosporina: hay riesgo de una elevación de los niveles plasmáticos de ciclosporina. Si es necesaria la administración de ambos preparados deben vigilarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y de creatinina.

- Fenobarbital: aumenta la eliminación de metronidazol, por lo que se reducen sus niveles plasmáticos.

- Fenitoína: el metronidazol puede alterar el aclaramiento de fenitoína y aumentar sus concentraciones plasmáticas.

- Antiácidos (algedrato): diversos estudios confirman una disminución de la absorción oral (14 %) de metronidazol.

- Cimetidina: hay estudios en los que se ha registrado una disminución del aclaramiento y aumento de la semivida plasmática de metronidazol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

- Prednisona: en estudios realizados se ha registrado una disminución del área bajo la curva (31 %) de metronidazol, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Asociaciones a tener en cuenta

- 5 fluoruracilo: aumento de la toxicidad de 5 fluoruracilo debido a la reducción del aclaramiento.

- Análisis paraclínicos: El metronidazol puede inmovilizar los treponemas y dar un falso positivo en un test de Nelson.

- Busulfan: el metronidazol puede incrementar los niveles plasmáticos de Busulfan, pudiendo causar una toxicidad severa por Busulfan.

- Medicamentos que prolongen el intervalo QT: Se ha observado prolongación del intervalo QT, especialmente cuando se administra con medicamentos con potencial para prolongar el intervalo QT.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No ha sido estudiada la seguridad de uso de Rhodogil durante el embarazo. El metronidazol y espiramicina atraviesan la barrera placentaria por lo que se deberá valorar cuidadosamente los posibles riesgos/beneficios de su utilización.

Lactancia

El metronidazol y la espiramicina se excretan en la leche materna, por tanto debe evitarse la administración de Rhodogil a las madres durante el período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe advertirse a los pacientes que si padecen alguno de los síntomas siguientes deben abstenerse de conducir y manejar maquinaria: confusión, fatiga, vértigo, alucinaciones, convulsiones o trastornos oculares (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según clasificación de órganos y sistemas.

Clasificación de órganos Sistema MedDRA	Muy frecuente	Frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Vómitos Diarrea		Colitis pseudomembranosa	Sabor metálico Anorexia Decoloración de la lengua Glositis con sensación de boca seca Estomatitis Pancreatitis reversible Dolor epigástrico Indigestión
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia	Alteración del gusto	Alteración de la marcha Ataxia	Encefalopatía ^a	Neuropatía sensitiva periférica Convulsiones Síndrome cerebeloso subagudo (ej. ataxia, disartria, nistagmo y temblor)* Neuritis óptica Cefalea
Trastornos psiquiátricos					Trastornos psicóticos (incluyendo

					confusiones y alucinaciones) Estado de ánimo deprimido Insomnio
Trastornos oculares				Trastornos transitorios de la visión como diplopía, miopía, visión borrosa	Neuropatía óptica Disminución de la agudeza visual, Afectación de la visión de los colores
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Agranulocitosis Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis colestásica, Lesión hepática mixta, Lesión hepatocelular (a veces con ictericia), Fallo hepático que requiere trasplante de hígado **,
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción			Angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, Pustulosis exantemática generalizada aguda, Prurito, Urticaria, Púrpura de Henoch-Schonlein
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					Alteración de la marcha Fiebre Fatiga
Trastornos nasales			Epistaxis		
Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas			Sudoración		
Trastornos sistémicos generales			Opresión en el pecho Sensación de frío en la boca o en la faringe		
Trastornos vasculares				Sofocos	Vasculitis
Trastornos del					Vértigo

oído y del laberinto					
Trastornos cardíacos					Prolongación del intervalo QT, especialmente cuando se administra con medicamentos con potencial para prolongar el intervalo QT.
Exploraciones complementarias				Enzimas hepáticas aumentadas (AST,ALT, fosfatasa alcalina)	
Infecciones e infestaciones					Meningitis aséptica

^a con el uso de metronidazol

* los cuales desaparecen con la suspensión del tratamiento

** en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos

En el caso de observarse la aparición de reacciones adversas debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.

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.

4.9. Sobredosis

Dosis orales individuales de metronidazol de hasta 12 g se han relacionado con intentos de suicidio y con casos de sobredosis accidentales. Los síntomas suelen ser vómitos, ataxia y una leve desorientación.

No existe un antídoto específico frente a la sobredosificación por Rhodogil. Los síntomas habituales de la intoxicación suelen ser sequedad de boca, tendencia a la lipotimia, sofocos, erupción de la piel, cefaleas, depresión ligera y náuseas. Se recomienda un lavado de estómago y tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Espiramicina, combinación con otros antibacterianos, código ATC: J01RA04

Rhodogil es una asociación de espiramicina, antibiótico de la familia de los macrólidos, y de metronidazol que es un agente antibacteriano, antiprotozoario, microbicida, de la familia de los nitroimidazoles.

Mecanismo de acción

Espiramicina

Se une a la porción 50s de los ribosomas y consecuentemente inhibe la síntesis proteica, lo que se traduce en una actividad antibacteriana generalmente bacteriostática, con efecto postantibiótico y con reducción de la producción de exotoxinas. La actividad aumenta a pH alcalino.

Metronidazol

Es una molécula inactiva que penetra en el citoplasma celular, por difusión pasiva, donde se transforma en un intermedio reducido capaz de inducir daño oxidativo en las cadenas de ADN. Tiene efecto bactericida rápido, dependiente de la concentración e independiente del tamaño del inóculo y de la fase de crecimiento de la población bacteriana.

Mecanismos de resistencia

Espiramicina

Se han identificado 3 mecanismos de resistencia adquirida a los macrólidos, de los cuales 2 podrían afectar a espiramicina: la aparición de modificaciones estructurales en el lugar de unión del macrólido al ribosoma y el desarrollo de enzimas inactivantes.

La alteración del lugar de unión al ribosoma puede deberse a un cambio de las proteínas diana o a la metilación de un residuo específico de adenina del ARN ribosómico. En el primer caso se trata de una mutación cromosómica que confiere alto nivel de resistencia y suele seleccionarse durante el tratamiento. La metilación del ARN ribosómico obedece a la presencia de una enzima (metilasa) que puede expresarse de forma constitutiva o inducible (no afectando esta última a espiramicina). La resistencia constitutiva es cruzada para todos los macrólidos, clindamicina y estreptogramina B (fenotipo de resistencia MLSB), por lo que se aconseja no usar espiramicina para tratar estas cepas que fenotípicamente aparecen como sensibles.

Metronidazol

No se dispone de datos concluyentes.

Espectro de actividad antimicrobiana

Espiramicina

Los puntos de corte de CMI para la diferenciación entre cepas sensibles y cepas resistentes son los siguientes:

Sensible ≤ 1 mg/l

Resistente > 4 mg/l

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es aconsejable consultar la información local, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Se debe buscar asesoramiento de un experto cuando la prevalencia de la resistencia local, haga cuestionar la utilidad del agente en algunos tipos de infecciones.

ESPECIES GENERALMENTE SENSIBLES
Bacterias aerobias Gram-positivas
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Rhodococcus equi</i>
Bacterias aerobias Gram-negativas
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Campylobacter</i>
<i>Legionella</i> (*)
<i>Moraxella</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> (<i>Branhamella catarrhalis</i>)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (*)
Bacterias anaerobias
<i>Actinomyces</i>
<i>Clostridium perfringens</i> (*)
<i>Eubacterium</i>
<i>Mobilincus</i>

<i>Porphyromonas</i>
<i>Prevotella</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>
Otras
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamidia trachomatis</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Coxiella</i>
<i>Leptospira</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Treponema pallidum</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i> (*)

ESPECIES CON SENSIBILIDAD VARIABLE (resistencia adquirida \geq 10%)
Bacterias aerobias Gram-positivas
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus</i> sensibles a meticilina
<i>Staphylococcus</i> resistentes a meticilina ⁽¹⁾
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i>
Bacterias anaerobias
<i>Peptostreptococcus</i>
ESPECIES INTRINSECAMENTE RESISTENTES
Bacterias aerobias Gram-positivas
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
Bacterias aerobias Gram-negativas
<i>Acinetobacter</i>
Enterobacteriaceae
<i>Haemophilus</i>
<i>Pseudomonas</i>
Bacterias anaerobias
<i>Fusobacterium</i>
Otras
<i>Mycoplasma hominis</i>

(*) Especies inherentemente intermedias en ausencia de mecanismo de resistencia.

(1) La frecuencia de la resistencia a meticilina es aproximadamente del 20 – 50% de todos los estafilococos y se encuentra particularmente en entornos hospitalarios.

Actividad antiparasitaria

La espiamicina es activa *in vitro* e *in vivo* frente a *Toxoplasma gondii*.

Metronidazol

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es aconsejable consultar la información local, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Se debe buscar asesoramiento de un experto cuando la prevalencia de la resistencia local, haga cuestionar la utilidad del agente en algunos tipos de infecciones.

ESPECIES GENERALMENTE SENSIBLES
Bacterias anaerobias
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bilophila wadsworthia</i> <i>Clostridium spp.</i> incluyendo <i>Clostridium difficile</i> y <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Veillonella</i>
ESPECIES CON SENSIBILIDAD VARIABLE (resistencia adquirida $\geq 10\%$)
Bacterias aerobias Gram-negativas
<i>Helicobacter pylori</i>
Bacterias anaerobias
<i>Bifidobacterium</i> <i>Eubacterium</i>
ESPECIES INTRINSECAMENTE RESISTENTES
Bacterias anaerobias
<i>Actinomyces</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>

Actividad antiparasitaria

Especies sensibles

Entamoeba histolytica

Giardia intestinalis

Trichomonas vaginalis

Puntos de corte establecidos por EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) para Metronidazol (v 9.0, 01 Enero 2019)		
Microorganismos	SENSIBLE (mg/l)	RESISTENTE (mg/l)
Anaerobios Gram-positivos excepto <i>Clostridium difficile</i>	≤ 4	> 4
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2	> 2
Anaerobios Gram-negativos	≤ 4	> 4
<i>Helicobacter pylori</i> ²	≤ 8	> 8

¹ Los puntos de corte se basan en valores de corte epidemiológicos (ECOFF) y se aplican al tratamiento oral de las infecciones por *C. difficile* con metronidazol. No existen datos clínicos concluyentes sobre la relación entre los CMI y los resultados.

² Los puntos de corte se basan en valores de corte epidemiológicos (ECOFF), que distinguen los aislados de tipo silvestre de aquellos con una susceptibilidad reducida.

Relación farmacocinética/farmacodinamia

Espiramicina

El tiempo que las concentraciones séricas se mantienen por encima de la CMI ($t > CMI$) debe ser $\geq 40\%$ del intervalo entre dosis consecutivas.

Metronidazol

Actividad antimicrobiana dependiente de la concentración. Parámetro óptimo no establecido.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

La asociación antibacteriana, es altamente sinérgica y especialmente eficaz sobre los gérmenes Gram positivos y sobre numerosos gérmenes anaerobios especialmente los de la flora bucal (flora de Veillon, anaerobios clásicos y en general anaerobios estrictos que se suelen encontrar en las supuraciones dentarias).

Las CMI y la sinergia de espiramicina-metronidazol sobre 44 cepas anaerobias aisladas fueron:

CMI medio de espiramicina (µg/ml)	CMI medio de metronidazol (µg/ml)	Expresión de la sinergia de la asociación: Conc. de espiramicina /conc. de metronidazol Para la CMI más baja observada
11,0	15,6	1,22/0,55

En resumen, la principal conclusión a la que se puede llegar después de analizar los resultados de diversos estudios es que, en cuanto al poder inhibitorio de la asociación frente a anaerobios, se necesitan 10 veces menos de espiramicina y 30 veces menos de metronidazol que cuando se administran los dos componentes por separado.

Se han encontrado concentraciones eficaces “in situ” frente a bacterias aerobias, protozoos, espiroquetas y bacterias anaerobias, ante las cuales se demuestra un verdadero efecto sinérgico.

La CMI₉₀ de esta combinación ($\leq 0,032$ µg/ml) es mucho menor que la CMI₉₀ de espiramicina ($\leq 0,125$ µg/ml) y de metronidazol (0,125 µg/ml) en anaerobios orales gram-negativo (*Porphyromonas gingivales* y *Prevotella intermedia*).

El espectro de acción de la combinación es una suma de los espectros de los dos componentes por separado.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Uno de los factores determinantes de la eficacia de Rhodogil se basa en sus propiedades farmacocinéticas, ya que tiene una excelente difusión tisular y, concretamente, a nivel bucodental los dos componentes de Rhodogil se concentran en la saliva, en el tejido gingival y en el hueso alveolar.

Dos horas después de la administración de 2 comprimidos de Rhodogil en el hombre los resultados obtenidos en cuanto a concentraciones de metronidazol y espiramicina (en µg/ml ó en µg/g) fueron los siguientes:

Concentraciones	Suero	Saliva	Encía	Hueso alveolar
Espiramicina	0,68 ± 0,22	1,54 ± 0,41	26,63 ± 9,65	113,9 ± 41,16
Metronidazol	35,03 ± 12,35	15,32 ± 3,16	7,43 ± 6,34	5,73 ± 2,72

Los principales datos sobre la farmacocinética de la espiramicina son:

La absorción es rápida, pero incompleta; la absorción en el tracto gastrointestinal es irregular. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2- 4 horas de una dosis oral.

La ingesta de alimentos reduce significativamente la biodisponibilidad de la espiramicina.

Los macrólidos penetran y se acumulan en los fagocitos (neutrófilos polinucleares, monocitos, macrófagos peritoneales y alveolares).

En el hombre las concentraciones intrafagocitarias son elevadas. Estas propiedades explican la actividad de la espiramicina en las bacterias intracelulares.

La semivida plasmática de la espiramicina es de 8 horas y su unión a proteínas plasmáticas es débil (entre el 20-30%). Pasa a leche materna.

Se metaboliza en el hígado con la formación de metabolitos químicamente desconocidos pero activos. La excreción se realiza por la orina (10% de la dosis administrada) y en la bilis donde se encuentra en

concentraciones de 15 a 40 veces superiores a las concentraciones séricas; otra pequeña parte se elimina por heces.

El metronidazol, tras su administración oral, se absorbe bien. Se distribuye en saliva, bilis, líquido seminal, leche materna, huesos, hígado y abscesos hepáticos, pulmones y secreciones vaginales. La concentración plasmática eficaz se consigue a las dos ó tres horas y se mantiene durante 12 horas ó más después de una toma única oral.

Atraviesa la barrera placentaria, y la hematoencefálica y pasa a leche materna. Las concentraciones séricas máximas después de una dosis oral de 250 mg, 500 mg y 2 g son aproximadamente 6, 12 y 40 µg por ml, respectivamente.

Alcanza una fuerte concentración hepática y biliar, excretándose en orina del 60 al 80 %; de esta cantidad, aproximadamente el 20 % inalterado. Sus metabolitos oxidados dan a la orina una coloración marrón rojiza. Del 6 al 15 % se elimina por las heces.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en la rata hembra y en la coneja con la espiramicina no han demostrado que tenga ningún efecto embriofetal o teratógeno. No se ha detectado actividad mutagénica de la espiramicina en los estudios *in vivo* (test del micronúcleo en el ratón) e *in vitro* (actividad mutágena frente a *Salmonella typhimurium*, test mutagénicos con o sin activación metabólica de homogeneizados de hígado de rata, tests de aberración cromosómica en células de hámster de ovario chino).

El metronidazol ha demostrado ser mutagénico en los estudios llevados a cabo en bacterias *in vitro*. Cuando se llevaron a cabo estudios en células de mamífero *in vitro* y en roedores ó humanos *in vivo* no ha habido suficientes evidencias del efecto mutagénico del metronidazol, dado que en algunos estudios se notificaron efectos mutagénicos mientras que otros estudios no se notificaron.

El metronidazol ha demostrado ser carcinogénico en el ratón y en la rata. No obstante los estudios similares que se han llevado a cabo en el hámster han tenido resultados negativos y los estudios epidemiológicos en el hombre no han demostrado ninguna evidencia de incremento del riesgo cancerígeno en el hombre.

Por todo ello, debe valorarse cuidadosamente la utilización de Rhodogil en tratamientos prolongados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz, povidona, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, sorbitol, estearato magnésico, celulosa microcristalina.

Barniz: hipromelosa, macrogol 6000, dióxido de titanio (E-171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 30 comprimidos en blister de PVC y Aluminio
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A
C/Julián Camarillo, 35
28037 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg.: 50.057

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

01/04/1972

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2022

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>.