

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metronidazol/Espiramicina Farmalider 250 mg/1,5 MUI comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1,5 MUI de espiramicina y 250 mg de metronidazol.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 16 mg de sorbitol

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película, oblongos, biconvexos, ranurados y de color blanco.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones de Metronidazol/Espiramicina Farmalider se basan en la actividad antimicrobiana de sus dos componentes, así como en su farmacocinética.

Metronidazol/Espiramicina Farmalider está indicado en adultos y niños mayores de 5 años de edad para el tratamiento y prevención de infecciones estomatológicas agudas, crónicas o recidivantes tales como abscesos dentales y periodontitis, infecciones bucofaríngeas causadas por microorganismos anaerobios y para la prevención de las complicaciones infecciosas locales postoperatorias en cirugía odontoestomatológica.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

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

Población pediátrica:

- de 10 a 15 años: 1 comprimido y medio al día (correspondiente a 2,25 Millones de UI de espiramicina y 375 mg de metronidazol).

- de 5 a 10 años: 1 comprimido al día (correspondiente a 1,5 Millones de UI de espiramicina y 250 mg de metronidazol).

Pacientes con alteración de la función renal:

Se debe valorar una posible reducción de la dosis de metronidazol en pacientes con insuficiencia renal cuando no estén sometidos a diálisis (ver sección 5.2).

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 de metronidazol favoreciendo su acumulación y la de 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 secciones 4.3 y 4.4.

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Los comprimidos deben tomarse durante las comidas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a los imidazoles o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Disfunción hepática.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

- Interrumpir el tratamiento en caso de ataxia, vértigo o 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 coloración pardo rojiza de la orina debido a pigmentos hidrosolubles procedentes del metabolismo del producto.
- Evitar las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contenga 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 el uso de Metronidazol/Espiramicina Farmalider en periodos 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 Metronidazol/Espiramicina Farmalider debe interrumpirse inmediatamente.

- Se han notificado casos de ideas suicidas con o sin depresión durante el tratamiento con metronidazol y espiramicina. 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 Metronidazol/Espiramicina Farmalider en tratamientos prolongados (ver sección 5.3). Si existen motivos por los que el medicamento 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.

- Metronidazol/Espiramicina Farmalider debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.

- Los metabolitos de metronidazol pueden provocar un oscurecimiento de la orina.

- Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en pacientes que toman macrólidos incluyendo espiramicina. Debe tenerse precaución cuando se utiliza espiramicina en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT como:

- Desequilibrio electrolítico sin corregir (p. ej. hipocalemia, hipomagnesemia).
 - Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.
 - Enfermedad cardíaca (p. ej. insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia).
 - Uso concomitante de medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT (p. ej. antiarrítmicos de la Clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, algunos antiinfecciosos, algunos antipsicóticos). (Ver sección 4.5)
- Casos muy raros de anemia hemolítica se han reportado en pacientes con un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. No se recomienda la utilización de espiramicina en esta población de pacientes.

- **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 de metronidazol favoreciendo su acumulación y la de 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.

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 16 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/carbidopa: 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/carbidopa deberá ajustarse.

- Medicamento con efectos conocidos sobre la prolongación del intervalo QT

La espiramicina, al igual que otros macrólidos, se debe utilizar con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos con efecto conocido sobre la prolongación del intervalo QT (p.ej. antiarrítmicos de la Clase Ia y III, antidepresivos tricíclicos, algunos antiinfecciosos, algunos antipsicóticos) (ver sección 4.4).

Debidas a metronidazol:

Asociaciones desaconsejadas:

- 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.

- 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.

Asociaciones con precaución:

- Amiodarona: Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes con la administración conjunta de metronidazol y amiodarona. Puede ser apropiado controlar el intervalo QT en el ECG si se utiliza amiodarona en combinación con metronidazol. Se debe aconsejar a los pacientes tratados de forma ambulatoria que busquen atención médica si experimentan síntomas que podrían indicar la aparición de torsade de pointes como mareos, palpitaciones o síncope.

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

- 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.

- Carbamazepina: Metronidazol puede inhibir el metabolismo de carbamazepina y aumentar, como consecuencia, las concentraciones plasmáticas.

- 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.

- 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.

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

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

- 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.

- Medicamentos anticonceptivos: Algunos antibióticos pueden, en algunos casos excepcionales, disminuir el efecto de las píldoras anticonceptivas interfiriendo con la hidrólisis bacteriana de los conjugados esteroides en el intestino y, por ello, reducir la reabsorción de esteroides no conjugados. Por lo tanto, disminuyen los niveles plasmáticos de los de esteroides activos. Esta interacción inusual puede ocurrir en mujeres con una alta excreción de esteroides conjugados a través de la bilis. Se han notificado casos de insuficiencia anticonceptiva oral en asociación con diferentes antibióticos, p. ej., ampicilina, amoxicilina, tetraciclinas y también metronidazol.

- Micofenolato de mofetilo: Las sustancias que alteran la flora gastrointestinal (p. ej., antibióticos) pueden reducir la biodisponibilidad oral del ácido micofenólico. Durante el tratamiento concomitante con agentes antiinfecciosos, se recomienda una estrecha supervisión clínica y de laboratorio para determinar si hay evidencia de una disminución del efecto inmunosupresor del ácido micofenólico.

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

- Tacrolimus: La administración conjunta con metronidazol puede aumentar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. El mecanismo propuesto es la inhibición del metabolismo hepático del tacrolimus a través del CYP 3A4. Los niveles de tacrolimus en sangre y la función renal deben controlarse con frecuencia y ajustarse a la dosis en consecuencia, especialmente después del inicio o la interrupción del tratamiento con metronidazol en pacientes que estén estabilizados en su tratamiento con tacrolimus.

Asociaciones a tener en cuenta:

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha estudiado la seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo. El metronidazol y la espiramicina atraviesan la barrera placentaria. Se deberá valorar cuidadosamente los posibles riesgos/beneficios de su utilización durante el embarazo.

Lactancia

El metronidazol y la espiramicina se excretan en la leche materna, por tanto, debe evitarse la administración de Metronidazol/Espiramicina Farmalider a las madres durante el periodo 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.

Los acontecimientos adversos se enumeran a continuación según su frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara $< 1/10.000$, no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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	Angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Parestesias	Alteración del gusto	Alteración de la marcha Ataxia	Encefalopatía	Neuropatía sensorial periférica Cefaleas Convulsiones Neuropatía sensitiva periférica Síndrome cerebeloso subagudo (ej. ataxia, disartria, nistagmo y temblor)* Meningitis aséptica
Trastornos psiquiátricos					Trastornos psicóticos incluyendo confusiones y alucinaciones, depresión e insomnio. Comportamiento depresivo.

Clasificación de órganos Sistema MedDRA	Muy frecuente	Frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares				Trastornos transitorios de la visión como diplopía, miopía, visión borrosa,	Neuropatía óptica / neuritis Disminución de la agudeza visual, cambios en la visión del color
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Anemia hemolítica	Agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis colestásica o mixta y daño hepatocelular, a veces con ictericia. Fallo hepático que requiere trasplante de hígado**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción			Prurito, sofocos, urticaria Erupciones pustulares Vasculitis, incluyendo púrpura de Henoch-Schonlein Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					Fiebre
Trastornos nasales			Epistaxis		
Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas			Sudoración		

Clasificación de órganos Sistema MedDRA	Muy frecuente	Frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos sistémicos generales			Opresión en el pecho Sensación de frío en la boca o en la faringe		
Trastornos vasculares				Sofocos	Vasculitis
Trastornos del oído y del laberinto					Vértigo
Exploraciones complementarias				Enzimas hepáticas aumentadas (AST,ALT, fosfatasa alcalina)	

* 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

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

Se han comunicado intentos de suicidio y sobredosificación accidental después de la administración de hasta 12 g de dosis orales de metronidazol. Los síntomas suelen ser vómitos, ataxia y una leve desorientación.

No se conoce la dosis tóxica para la espiramicina. Los primeros signos de intoxicación suelen ser gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea.

Se han registrado algunos casos de prolongación del intervalo QT en recién nacidos tratados con elevadas dosis de espiramicina y tras la administración intravenosa de espiramicina en sujetos en riesgo de prolongación del intervalo QT. En caso de sobredosis de espiramicina, se recomienda un ECG para medir el intervalo QT, sobre todo en aquellos casos en los que existan otros factores de riesgo asociados (hipopotasemia, prolongación congénita del intervalo QTc, toma simultánea de medicamentos que prolonguen el intervalo QT y / o dado el caso de padecer *torsade de pointes*).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: espiramicina, combinación con otros antibacterianos
código ATC: J01RA04.

Metronidazol/Espiramicina Farmalider 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 \leq 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 espiramicina 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 ($\mu\text{g/ml}$)	CMI medio de metronidazol ($\mu\text{g/ml}$)	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 MCI_{90} de esta combinación ($\leq 0,032 \mu\text{g/ml}$) es mucho menor que la MCI_{90} de espiramicina ($\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$) y de metronidazol ($0,125 \mu\text{g/ml}$) 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 Metronidazol/Espiramicina Farmalider se basa en sus propiedades farmacocinéticas, ya que tiene una excelente difusión tisular y, concretamente, a nivel bucodental ambos principios activos se concentran en la saliva, en el tejido gingival y en el hueso alveolar.

Dos horas después de la administración en el hombre de 1,5 MIU de espiramicina y 250 mg de metronidazol, los resultados obtenidos en cuanto a concentraciones de metronidazol y espiramicina (en µg/ml o 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

Espiramicina

Absorción

La absorción de la espiramicina 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.

Distribución

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%).

La espiramicina pasa a la leche materna.

Biotransformación

La espiramicina se metaboliza en el hígado con la formación de metabolitos químicamente desconocidos pero activos.

Eliminación

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.

Metronidazol

Absorción

Tras su administración oral, el metronidazol se absorbe rápidamente.

Distribución

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 o tres horas y se mantiene durante 12 horas o más después de una dosis única oral.

El metronidazol atraviesa la barrera placentaria y hematoencefálica y pasa a la 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.

Biotransformación y eliminación

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

La concentración sérica del metronidazol no se afecta sensiblemente por la insuficiencia renal, aumentando en cambio las concentraciones plasmáticas de los metabolitos, alguno de los cuales son prácticamente indetectables en sujetos con función renal normal. No se conoce la relación entre la acumulación de metabolitos y la eventual aparición de reacciones adversas, por lo que puede recomendarse la reducción de la dosis de metronidazol en pacientes con insuficiencia renal, cuando no estén sometidos a diálisis y la monitorización de los niveles séricos de los metabolitos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con espiramicina realizados en la rata hembra y en la coneja 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 resultado mutagénico en determinados estudios llevados a cabo en bacterias *in vitro*. Cuando se llevaron a cabo estudios en células de mamífero *in vitro* y en roedores o humanos *in vivo* no ha habido suficientes evidencias del efecto mutagénico del metronidazol, dado que en algunos estudios se notificaron efectos mutagénicos mientras que en otros estudios no.

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 Metronidazol/Espiramicina Farmalider en tratamientos prolongados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo: Almidón de maíz, croscarmelosa sódica (E468), sílice coloidal anhidra (E551), sorbitol (E420), estearato magnésico (E470b), celulosa microcristalina (E460), talco (E553b), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (E463a).

Recubrimiento: Opadry blanco: hipromelosa (E464), macrogol 6000, dióxido de titanio (E171).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con 30 comprimidos recubiertos con película acondicionados en blíster de PVC y aluminio.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Farmalider S.A.
C/ La Granja, 1
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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