

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Kern Pharma 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de azitromicina (como dihidrato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 3 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película Comprimidos recubiertos con película de color blanco y forma de cápsula, con una línea transversal en una de las caras.

La ranura no sirve para fraccionar el comprimido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### Población pediátrica con peso inferior a 45 kg de peso

Los comprimidos no están indicados para este grupo de pacientes.

Se pueden usar otras formas farmacéuticas de azitromicina, p.ej: suspensión.

#### 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

No es necesario un ajuste posológico en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) entre 10-80 ml/min. Se debe tener precaución cuando se administra azitromicina a pacientes con TFG < 10 ml/min. (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B), no es necesario un reajuste posológico (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

Vía oral.

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

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina, 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 raras, 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 y han requerido más tiempo de observación y tratamiento prolongado.

Si ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse 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 debe realizarse 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 padecido anteriormente enfermedades hepáticas o puede que estén en tratamiento con otros medicamentos hepatotóxicos.

Debe realizarse 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 debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

#### Derivados ergotamínicos

En pacientes que reciben 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, debido a la posibilidad teórica de desarrollo 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 colecto mía. La DACD debe considerarse 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 una 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 debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

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

### Mastenia 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:**

Los 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:

Este medicamento 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.

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

## **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%. Los pacientes en tratamiento con

azitromicina por vía oral y antiácidos no deben tomar dichos medicamentos 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 ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

#### Didanosina

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

#### Digoxina y colchicina

Se ha notificado que la administración conjunta de antibióticos macrólidos, incluyendo la azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P como la digoxina y la colchicina, resultó en un aumento de los niveles séricos del sustrato de glicoproteína P. Por lo tanto se debe considerar la posibilidad de un aumento de la concentración sérica del sustrato, si la azitromicina y el sustrato de glicoproteína P como la digoxina son administrados conjuntamente. 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 1.000 mg y dosis múltiples de 1.200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción renal de zidovudina o de su metabolito glucurónico. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de la 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, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver sección 4.4).

#### Derivados ergotamínicos

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos (ver sección 4.4) por lo que no se recomienda su uso concomitante.

#### 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 metabolismo significativo 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 post-comercialización, de rabdomiólisis en pacientes en tratamiento con azitromicina y 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 ésta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse 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 notificado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante 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 cumarínicos.

### 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<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-5</sub> de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos medicamentos. 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 1.200 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<sub>max</sub> (18%) de la azitromicina.

### Indinavir

La administración conjunta de una dosis única de 1.200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado 3 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 1.200 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 Cmax 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 interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

### Triazolam

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

### Trimetoprima-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1.200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprima ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

En estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en animales se demostró que se produce el paso a través de la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos.

Hay una gran cantidad de datos de estudios observacionales realizados en varios países sobre la exposición a la azitromicina durante el embarazo, comparado con el uso de ningún antibiótico o el uso de otro antibiótico durante el mismo período. Si bien la mayoría de los estudios no sugieren una relación con efectos fetales adversos, tales como malformaciones congénitas importantes o malformaciones cardiovasculares, existen evidencias epidemiológicas limitadas de un mayor riesgo de aborto espontáneo tras la exposición a la azitromicina al inicio del embarazo.

La azitromicina solo se debe utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario y se espera que el beneficio del tratamiento supere cualquier pequeño aumento de los riesgos que puedan existir.

### 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 debe realizarse 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 las tasas de embarazo 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 post-comercialización (*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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no pueden estimarse 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 postcomercialización.**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuente <i>s</i> $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
<i>Infecciones e infestaciones</i>			<i>Candidiasis, Infección vaginal, Neumonía, Infección por hongos, Infección bacteriana, Faringitis, Gastroenteritis, Trastornos respiratorios, Rinitis, Candidiasis oral</i>		<i>Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4.)</i>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			<i>Leucopenia, Neutropenia, Eosinofilia,</i>		<i>Trombocitopenia, Anemia hemolítica</i>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			<i>Angioedema, Hipersensibilidad</i>		<i>Reacción anafiláctica (ver sección 4.4)</i>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			<i>Anorexia</i>		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			<i>Nerviosismo, Insomnio</i>	<i>Agitación</i>	<i>Agresividad, Ansiedad,</i>

					<i>Delirio, Alucinaciones</i>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		<i>Cefalea</i>	<i>Mareo, Somnolencia, Disgeusia, Parestesia,</i>		<i>Síncope, Convulsiones, Hipoestesia, Hiperactividad psicomotora, Anosmia, Ageusia, Parosmia, Miastenia gravis (ver sección 4.4)</i>
<i>Trastornos oculares</i>			<i>Alteración visual</i>		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			<i>Sordera, Trastorno del oído, Vértigo,</i>		<i>Alteración de la audición, incluyendo sordera, acúfenos</i>
<i>Trastornos cardiacos</i>			<i>Palpitaciones</i>		<i>Torsade de Pointes (ver sección 4.4), Arritmia incluyendo taquicardia ventricular(ver sección 4.4), Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ver sección 4.4)</i>
<i>Trastornos vasculares</i>			<i>Sofocos</i>		<i>Hipotensión</i>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			<i>Disnea, Epistaxis</i>		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Diarrea</i>	<i>Vómitos, Dolor abdominal, Nauseas</i>	<i>Estreñimiento, Disfagia, Flatulencia, Dispepsia, Gastritis, Distensión abdominal, Boca seca, Eructos, Úlceras en la boca, Hipersecreción salivar</i>		<i>Pancreatitis, Cambios de pigmentación en la lengua</i>
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				<i>Función hepática anormal, Ictericia colestásica</i>	<i>Insuficiencia hepática (que raramente resultó mortal) (ver sección 4.4) Hepatitis fulminante, Necrosis hepática</i>
<i>Trastornos de la</i>			<i>Erupción,</i>	<i>Reacción de</i>	<i>Síndrome de</i>

<i>piel y del tejido subcutáneo</i>			<i>Prurito, Urticaria, Dermatitis, Piel seca, Hiperhidrosis</i>	<i>fotosensibilizada, Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)</i>	<i>Stevens- Johnson (SJS), Necrólisis epidérmica tóxica (NET), Eritema multiforme</i>
<i>Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			<i>Osteoartritis, Mialgia, Dolor de espalda, Dolor de cuello</i>		<i>Artralgia</i>
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			<i>Disuria, Dolor renal</i>		<i>Insuficiencia renal aguda, Nefritis intersticial</i>
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			<i>Metrorragia, Trastorno testicular</i>		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			<i>Edema, Astenia, Malestar general, Fatiga, Edema de la cara, Dolor torácico, Pirexia, Dolor, Edema periférico</i>		
<i>Exploraciones complementarias</i>		<i>Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, Disminución del bicarbonato sanguíneo, Aumento de basófilos, Aumento de monocitos, Aumento de neutrófilos</i>	<i>Aumento de aspartato aminotransferasa, Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de bilirrubina sanguínea, Aumento de urea en sangre, Aumento de creatinina en sangre, Niveles alterados de potasio en sangre, Aumento de fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de cloruros, Aumento de</i>		

			<i>glucosa, Aumento de plaquetas, Disminución de hematocrito, Aumento de bicarbonato, Niveles de sodio alterados</i>		
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			<i>Complicación posterior a procedimientos quirúrgicos</i>		

#### 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 Website: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### **4.9. Sobredosis**

Las reacciones adversas que ocurrieron con dosis más altas a las recomendadas fueron similares a los efectos adversos a dosis normales.

#### Síntomas

Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida de audición reversible, náuseas graves, vómitos y diarrea.

#### Tratamiento

En caso de una sobredosis está indicada la administración de carbón activo, tratamiento sintomático general y medidas para mantener las funciones vitales según sea requerido.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antibióticos de uso sistémico, macrólidos. Código ATC: J01 FA10

Azitromicina es un antibiótico macrólido que pertenece al grupo de los azálidos.

La molécula se sintetiza incorporando un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de eritromicina A. El nombre químico de azitromicina es 9-desoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homo-eritromicina A. El peso molecular es 749,0.

#### 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.

#### Mecanismo de resistencia

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 flujo). La bomba de flujo 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*.

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 flujo. 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 el *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA).

Las cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sea sensible 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  $\leq 1$  el aumento de dilución en CMI para *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *Enterobacteriae*, después de nueve 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 de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad para azitromicina han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) y se enumeran aquí: <[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)>

La prevalencia de resistencia adquirida 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.

<b>Especies</b>
<b>Especies frecuentemente sensibles</b>
<b>Aerobios Gram-positivos</b>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Sensible a eritromicina Sensible a penicilina
<i>Streptococcus pyogenes</i> Sensible a eritromicina
<b>Aerobios Gram-negativos</b>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli-ECET</i>

<i>Escherichia coli-ECEA</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> Sensible a eritromicina Sensibilidad intermedia a eritromicina
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobios</b>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella spp</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i>
<b>Otros microorganismos</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria spp.</i>
Complejo <i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</b>
<b>Aerobios Gram-positivos</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible a meticilina
<i>Coagulasa-neg. Staphylococci</i> Sensible a meticilina+
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Sensibilidad intermedia a penicilina Resistente a penicilina Sensibilidad intermedia a eritromicina
<i>Streptococcus pyogenes</i> Sensibilidad intermedia a eritromicina
Grupo <i>Streptococci viridans</i> Sensibilidad intermedia a penicilina
<b>Aerobios Gram-negativos</b>
<i>Moraxella catarrhalis</i> Resistente a eritromicina
<b>Anaerobios</b>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<b>Organismos intrínsecamente resistentes</b>
<b>Aerobios Gram positivos</b>
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Resistente a eritromicina Resistente a penicilina y eritromicina
<i>Streptococcus pyogenes</i> Resistente a eritromicina
Grupo <i>Streptococci viridans</i> Resistente a penicilina Resistente a eritromicina
<b>Aerobios Gram negativos</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

## Anaerobios

### *Grupo Bacteroides fragilis*

+ Resistencia mayor del 50%

#### Población pediátrica

Tras la evaluación de los estudios realizados en niños, no se recomienda el uso de azitromicina para el tratamiento de la malaria, ni en monoterapia ni en combinación con cloroquina o con medicamentos basados en la artemisinina, ya que no se ha establecido la no inferioridad frente a los medicamentos antipalúdicos recomendados en el tratamiento de la malaria no complicada.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Tras su administración por vía oral, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 2-3 horas.

#### 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<sub>max</sub>) 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 CMI<sub>90</sub> 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.

Aproximadamente el 12% de una dosis administrada por vía intravenosa se excreta de forma inalterada en la orina durante un periodo de 3 días; la mayor proporción durante las primeras 24 horas.

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

#### 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), siempre se observaron después de un tratamiento de 5 días valores de AUC superiores (29%) que en voluntarios jóvenes (<45 años) Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes; por lo tanto, no se recomienda un reajuste posológico.

#### Insuficiencia renal

La farmacocinética de azitromicina en sujetos con TFG entre 10 - 80 ml/min no se vio afectada después de la administración de una dosis única de 1 gramo de azitromicina de liberación inmediata. Se han observado diferencias estadísticamente significativas en AUC<sub>0-120</sub> (8,8 µg·h/ml frente a 11,7 µg·h/ml), C<sub>max</sub> (1,0 µg/ml frente a 1,6 µg/ml) y CL<sub>r</sub> (2,3 ml/min/kg frente a 0,2 ml/min/kg) entre los grupos con TFG < 10 ml/min y TFG > 80 ml/min.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, no hay evidencias de un cambio marcado en la farmacocinética sérica de azitromicina en comparación con la función hepática normal. En estos pacientes, la recuperación urinaria de azitromicina parece aumentar tal vez 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 (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<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub> 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 posnatales 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**

#### Excipientes del núcleo:

Almidón de maíz pregelatinizado  
Crospovidona  
Hidrogenofosfato de calcio anhidro  
Laurilsulfato de sodio  
Estearato de magnesio

#### Excipientes del recubrimiento:

Hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa)  
Dióxido de titanio (E 171)  
Lactosa  
Triacetina

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

4 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

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

### **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**

Kern Pharma, S.L.  
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II  
08228 Terrassa - Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

65.546

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

Fecha de la primera autorización: 10 septiembre 2003

Fecha de la última renovación: 10 septiembre 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2025

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>