

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Aurovitas Spain 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos alargados, biconvexos de color blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Azitromicina está indicado para las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Sinusitis bacteriana aguda.
- Otitis media bacteriana aguda.
- Faringitis, amigdalitis.
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica.
- Neumonía adquirida de la comunidad de leve a moderadamente grave.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada, por ejemplo foliculitis, celulitis, erisipelas.
- Uretritis y cervicitis no complicadas producidas por *Chlamydia trachomatis*.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La duración del tratamiento en función de la infección, se detalla a continuación:

Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

##### *Población pediátrica de más de 45 kg de peso y adultos:*

La dosis total de azitromicina es de 1.500 mg, administrando durante tres días consecutivos (500 mg al día). Como alternativa, la dosis total se puede administrar también durante un periodo de 5 días (500 mg como dosis única el primer día, seguidos de 250 mg una vez al día).

En la uretritis y cervicitis no complicadas producidas por *Chlamydia trachomatis*, la dosis es de 1000 mg como dosis única oral.

Para sinusitis, el tratamiento está indicado para adultos y adolescentes mayores de 16 años.

##### *Población pediátrica de menos de 45 kg de peso:*

Los comprimidos no están indicados para este grupo de pacientes. Se pueden usar otras formas farmacéuticas de azitromicina, p.ej: suspensiones.

#### *Pacientes de edad avanzada*

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse 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 precaución particular debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsades de pointes (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no es necesario un ajuste posológico (ver sección 4.4).

#### *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 debe administrarse como una dosis diaria única. Los comprimidos deben ingerirse enteros con agua, se pueden tomar con o sin comida.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### *Hipersensibilidad*

Al igual que con eritromicina y otros antibióticos macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como edema angioneurótico y anafilaxia (mortal en raras ocasiones), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (mortal en raras ocasiones) y una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han provocado síntomas recurrentes y han precisado más tiempo de observación y tratamiento.

Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instaurar un tratamiento adecuado. Los médicos deben ser conscientes de que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspenda el tratamiento sintomático.

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no es necesario un ajuste de dosis. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min dado que la exposición sistémica puede estar aumentada (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática grave*

El hígado es la principal ruta de eliminación de azitromicina, por lo que el uso de azitromicina en pacientes con insuficiencia hepática grave debe realizarse con precaución. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que puede conducir a un posible fallo hepático que ponga en peligro la vida con azitromicina (ver sección 4.8). Algunos pacientes pueden haber tenido una enfermedad hepática preexistente o pueden haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos.

En caso de que se desarrollen signos y síntomas de disfunción hepática, tales como astenia de desarrollo rápido asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática, deben realizarse pruebas/exámenes de la función hepática de forma inmediata. Si se ha producido disfunción hepática debe interrumpirse la administración de azitromicina.

### *Alcaloides ergóticos y azitromicina*

Se ha descrito que el uso concomitante de alcaloides ergóticos y antibióticos macrólidos acelera el desarrollo de ergotismo. Aún cuando no se han realizado estudios de interacción entre derivados de alcaloides ergóticos y azitromicina, el desarrollo de ergotismo es posible y por tanto no se recomienda su administración conjunta.

### *Diarrea por Clostridium difficile*

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

*Clostridium difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD 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.

### *Prolongación del intervalo QT*

Durante el tratamiento con otros antibióticos macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación en la repolarización cardíaca y del intervalo QT, que se han asociado a un incremento del riesgo para desarrollar arritmias cardíacas y *torsades de pointes*. (ver sección 4.8). Por lo tanto, como las siguientes situaciones pueden conducir a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo *torsades de pointes*), que pueden producir un paro cardíaco, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos proarrítmicos en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada) tales como:

- Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT documentada.
- Administración concomitante con otros principios activos conocidos que prolonguen el intervalo QT tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida y terfenadina; antipsicóticos como pimozida; antidepresivos como citalopram; y fluoroquinolonas como moxifloxacino y levofloxacino.
- Pacientes con alteraciones electrolíticas, en particular hipopotasemia o hipomagnesemia.
- Pacientes con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

### *Miastenia gravis*

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

### **Antes de prescribir azitromicina se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:**

Los comprimidos de azitromicina no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves en las que se requiere alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas de forma rápida.

En zonas con una elevada incidencia de resistencia a eritromicina es importante tener en consideración la evolución de los patrones de sensibilidad a azitromicina y a otros antibióticos.

Como para otros antibióticos macrólidos, se ha descrito una prevalencia elevada (>30%) de aislados de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a azitromicina en algunos países de la Unión Europea. Este hecho debe tenerse en cuenta en el tratamiento de infecciones causadas por este microorganismo.

### *Faringitis/amigdalitis*

Azitromicina no es el tratamiento de primera elección para el tratamiento de faringitis y amigdalitis causadas por *Streptococcus pyogenes*. Para estas afecciones y para la profilaxis de fiebre reumática aguda, la penicilina es el tratamiento de elección.

### *Otitis media aguda*

A menudo, azitromicina no es el medicamento de primera elección para otitis media aguda.

### *Sinusitis*

Con frecuencia azitromicina no constituye el tratamiento de primera elección para la sinusitis. Se dispone de datos limitados en el tratamiento de sinusitis en niños y adolescentes de edad inferior a 16 años.

### *Quemaduras infectadas*

Azitromicina no está indicada para el tratamiento de quemaduras infectadas.

### *Enfermedades de transmisión sexual*

En el caso de enfermedades de transmisión sexual, se debe excluir una infección concomitante causada por *T. pallidum*.

### *Sobreinfecciones*

Se debe prestar atención a los posibles síntomas de sobreinfección causada por microorganismos no sensibles tales como hongos. El desarrollo de sobreinfección puede requerir la interrupción del tratamiento con azitromicina y el inicio de medidas adecuadas.

### *Enfermedades neurológicas o psiquiátricas*

Azitromicina debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

### *Tratamiento a largo plazo*

No existe experiencia con respecto a la seguridad y eficacia del tratamiento con azitromicina a largo plazo para las indicaciones mencionadas. En caso de infecciones recurrentes frecuentes, se debe considerar el tratamiento con otro antibiótico.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la prevención o el tratamiento de *Mycobacterium Avium Complex* en niños.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### *Antiácidos*

Cuando se estudió el efecto de la administración de antiácidos sobre la farmacocinética de azitromicina no se observó un cambio en la biodisponibilidad global, aunque los picos de concentración plasmática de azitromicina disminuyeron alrededor del 25%. Azitromicina debe administrarse al menos 1 hora antes o 2 horas después del antiácido.

### *Cetirizina*

En voluntarios sanos, la coadministración de azitromicina durante 5 días con 20 mg de cetirizina en el estado estacionario no produjo cambios significativos en el intervalo QT y no hubo interacción farmacocinética.

### *Ergotamina*

El uso combinado de derivados ergóticos y azitromicina puede, en teoría, causar ergotismo, y por tanto su uso combinado no se recomienda (ver sección 4.4).

### *Didanosina*

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

### *Digoxina y colchicina (sustratos de la glucoproteína P)*

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glucoproteína P como digoxina y colchicina, ha producido un aumento de los niveles

séricos del sustrato de la glucoproteína P. Por tanto, si azitromicina y sustratos de la glucoproteína P como digoxina se administran de forma concomitante, debe considerarse la posibilidad de concentraciones elevadas en suero del sustrato.

#### *Zidovudina*

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron solo un pequeño efecto en los niveles plasmáticos y 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 periféricas. La relevancia clínica de este hallazgo no está clara, pero podría ser beneficioso para los pacientes.

#### *Medicamentos que prolongan el intervalo QT*

Azitromicina no debe administrarse de forma concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.4)

#### *Sustratos de CYP3A4*

Aunque azitromicina no parece inhibir la enzima CYP3A4, se recomienda precaución cuando se administre conjuntamente con quinidina, ciclosporina, cisaprida, astemizol, terfenadina, alcaloides ergóticos, pimozida u otros medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados predominantemente por el CYP3A4.

#### *Citocromo P450*

Azitromicina no interacciona significativamente con el citocromo hepático P450. No se cree que tenga las interacciones farmacocinéticas como las observadas con eritromicina y otros macrólidos. La inducción o inactivación del citocromo hepático P450 a través de un complejo citocromo-metabolito no sucede con azitromicina.

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos cuyo metabolismo está mediado por el citocromo P450.

#### *Atorvastatina*

La coadministración de atorvastatina (10 mg/día) y azitromicina (500 mg/día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (en base a una prueba de inhibición de la HMG CoA-reductasa). Sin embargo, se han notificado casos de rabdomiolisis durante el periodo postcomercialización en pacientes que tomaban azitromicina con estatinas.

#### *Carbamazepina*

En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, no se observó ningún efecto significativo en los niveles plasmáticos de carbamazepina o su metabolito activo en pacientes que recibían azitromicina de forma concomitante.

#### *Cimetidina*

En un estudio farmacocinético en el que se investigaron los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada 2 horas antes de azitromicina, sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observó alteración en la farmacocinética de azitromicina.

#### *Anticoagulantes orales cumarínicos*

En un estudio de interacción farmacocinética, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina administrada a voluntarios sanos. Se ha descrito un aumento del riesgo hemorrágico en relación al uso concomitante de azitromicina y warfarina o anticoagulantes orales cumarínicos. Por este motivo, el tiempo de protrombina debe monitorizarse con mayor frecuencia.

#### *Efavirenz*

La coadministración de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg de efavirenz al día durante 7 días no dio como resultado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

#### *Fluconazol*

La coadministración de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron debido a la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente no significativo en la  $C_{\text{máx}}$  (18%) de azitromicina.

#### *Indinavir*

La coadministración de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de indinavir administrado 800 mg tres veces al día durante 5 días.

#### *Metilprednisolona*

En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, azitromicina no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de metilprednisolona.

#### *Midazolam*

En voluntarios sanos, la coadministración de 500 mg/día de azitromicina durante 3 días no produjo cambios clínicamente significativos en la farmacocinética y la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

#### *Nelfinavir*

La coadministración de azitromicina (1200 mg) y nelfinavir en el estado estacionario (750 mg 3 veces al día) resultó en un aumento de las concentraciones de azitromicina. No se observaron reacciones adversas clínicamente significativas y no se requiere ajuste de dosis.

#### *Rifabutina*

La administración concomitante de azitromicina y rifabutina no tuvo efecto en las concentraciones séricas de ambos fármacos. 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 una relación causal con la combinación con azitromicina (ver sección 4.8).

#### *Sildenafil*

En voluntarios normales sanos varones, no hubo evidencia del efecto de azitromicina (500 mg al día durante 3 días) sobre el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de sildenafil o su principal metabolito circulante.

#### *Teofilina*

La administración concomitante de azitromicina y teofilina a voluntarios sanos no alteró la farmacocinética de la teofilina. Los niveles de teofilina pueden aumentar en pacientes que toman azitromicina.

#### *Ciclosporina*

En un estudio farmacocinético en voluntarios sanos que tomaron 500 mg/día de azitromicina por vía oral durante 3 días y a los que se administró después una dosis única de 10 mg/kg por vía oral de ciclosporina, se vio que la  $C_{\text{máx}}$  y el  $AUC_{0-5}$  de ciclosporina aumentaron de forma significativa. Como consecuencia, se debe tener precaución cuando se considere la administración concurrente de estos medicamentos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse cuidadosamente los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis en función de los mismos.

#### *Terfenadina*

En estudios de farmacocinética no se han encontrado pruebas de que exista una interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse por completo; sin embargo, no existen pruebas específicas de que dicha interacción haya ocurrido. Se recomienda tener precaución cuando se administren conjuntamente.

#### *Cisaprida*

Cisaprida se metaboliza en el hígado por la enzima CYP3A4. Debido a que los macrólidos inhiben dicha enzima, la administración concomitante de cisaprida podría causar una prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y *torsades de pointes*.

#### *Astemizol, alfentanilo*

No se dispone de datos sobre interacciones con astemizol o alfentanilo. Se recomienda precaución cuando se utilicen conjuntamente con eritromicina debido a que se ha descrito una potenciación en el efecto de los mismos en estas circunstancias

#### *Triazolam*

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

#### *Trimetoprim/sulfametoxazol*

La coadministración de trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días con 1200 mg de azitromicina en el día 7 no tuvo efecto significativo en los picos de concentración, la exposición total o la excreción urinaria de trimetoprim o sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

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

#### Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad de la reproducción en animales muestran que azitromicina pasa a través de la placenta, pero no se han observado efectos teratogénicos en estudios reproductivos en ratas (ver sección 5.3). La seguridad de azitromicina no ha sido confirmada en relación con el uso del principio activo durante el embarazo. Por tanto, sólo debe usarse azitromicina durante el embarazo si el beneficio supera los riesgos.

#### Lactancia

Azitromicina se excreta a través de la leche materna humana, desconociéndose si puede causar reacciones adversas en el lactante. Por este motivo se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con azitromicina. Las posibles consecuencias para el lactante podrían ser, entre otras, diarrea, infecciones fúngicas de las mucosas así como sensibilización. Se recomienda desechar la leche materna durante el tratamiento y hasta 2 días después de la finalización del mismo. La lactancia puede ser reanudada después.

#### Fertilidad

En estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas, se observó reducción de las tasas de embarazo tras la administración de azitromicina. La relevancia para los humanos de este hallazgo es desconocida.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No hay evidencia que sugiera que la azitromicina puede tener un efecto en la capacidad del paciente para conducir vehículos o utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas enumeradas a continuación fueron identificadas durante los ensayos clínicos y durante el seguimiento postcomercialización, y se organizan por el sistema de la clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen 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 ( $< 1/10.000$ ), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

**Reacciones adversas relacionadas posible o probablemente con azitromicina en base a la experiencia de los ensayos clínicos y el seguimiento postcomercialización:**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b> ≥1/10	<b>Frecuentes</b> ≥ 1/100 a <1/10	<b>Poco frecuentes</b> ≥ 1/1.000 a <1/100	<b>Raras</b> ≥1/10.000 a <1/1.000	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		Trombocitopenia, anemia hemolítica
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Candidiasis, candidiasis oral, infección vaginal, neumonía, infección fúngica, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis		Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Angioedema, hipersensibilidad		Reacción anafiláctica (ver sección 4.4)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			Anorexia		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			Nerviosismo, insomnio	Agitación	Agresividad, ansiedad, delirio, alucinación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Cefalea	Mareo, somnolencia, parestesia, disgeusia		Hipoestesia, síncope, convulsión, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (ver sección 4.4)
<b>Trastornos oculares</b>			Alteración de la visión		
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Alteración de la audición, vértigo		Pérdida de audición incluyendo sordera y/o tinnitus
<b>Trastornos cardiacos</b>			Palpitaciones		Torsades de pointes (ver sección 4.4), arritmia incluyendo taquicardia ventricular (ver sección 4.4), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)
<b>Trastornos vasculares</b>			Sofocos		Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Disnea, epistaxis		



<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b> ≥1/10	<b>Frecuentes</b> ≥ 1/100 a <1/10	<b>Poco frecuentes</b> ≥ 1/1.000 a <1/100	<b>Raras</b> ≥1/10.000 a <1/1.000	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea	Vómitos, dolor abdominal, náuseas	Estreñimiento, flatulencia, dispepsia, gastritis, disfagia, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salival		Pancreatitis, decoloración de la lengua
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				Función hepática anormal, ictericia colestásica	Fallo hepático (raramente ha resultado mortal) (ver sección 4.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis	Reacción de fotosensibilidad, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Disuria, dolor renal		Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Metrorragia, trastorno testicular		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			Fatiga, edema facial, dolor de pecho, pirexia, dolor periférico, edema, malestar, astenia		
<b>Exploraciones complementarias</b>		Recuento disminuido de linfocitos, recuento de eosinófilos aumentado, disminución de bicarbonato en sangre,	Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la bilirrubina, aumento de urea en sangre, aumento de		

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b> ≥1/10	<b>Frecuentes</b> ≥ 1/100 a <1/10	<b>Poco frecuentes</b> ≥ 1/1.000 a <1/100	<b>Raras</b> ≥1/10.000 a <1/1.000	<b>Frecuencia no conocida</b>
		aumento de basófilos, aumento de monocitos, aumento de neutrófilos	creatinina en sangre, nivel anormal de potasio en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de cloruro, aumento de glucosa, aumento de plaquetas, disminución del hematocrito, aumento de bicarbonato, nivel anormal de sodio		
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			Complicaciones posteriores a procedimientos terapéuticos		

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con la profilaxis y el tratamiento de Mycobacterium Avium Complex, en base a la experiencia de ensayos clínicos y al seguimiento postcomercialización. Estas reacciones adversas difieren de aquellas notificadas con formulaciones de liberación inmediata o prolongada, tanto en tipo como en frecuencia:

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	≥1/10	≥1/100 a <1/10	≥1/1.000 a <1/100
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Anorexia	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Mareo, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia	Hipoestesia
<b>Trastornos oculares</b>		Alteración de la visión	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Sordera	Pérdida de audición, tinnitus
<b>Trastornos cardíacos</b>			Palpitaciones
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, molestias abdominales, flatulencia, deposiciones sueltas		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción, prurito	Reacción de fotosensibilidad, síndrome

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ a $< 1/10$	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
			de Stevens-Johnson
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Artralgia	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga	Malestar, astenia

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

Los efectos adversos que ocurrieron con dosis superiores a las recomendadas fueron similares a los conocidos con dosis normales. Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida reversible de la audición, náusea intensa, vómitos y diarrea. En caso de sobredosis está indicada la administración de carbón activado, medidas generales sintomáticas y medidas de apoyo general de las funciones vitales cuando sea necesario.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

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

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos de uso sistémico; macrólidos; azitromicina, 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-eritromizina A. El peso molecular es 749,0.

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de azitromicina se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas, por unión a la subunidad 50S ribosómica y por tanto, la inhibición de la translocación de péptidos.

#### Resistencia cruzada

Generalmente, la resistencia de diferentes especies bacterianas a los macrólidos se produce mediante tres mecanismos asociados con la alteración del lugar de acción, la modificación del antibiótico o por la alteración del transporte del antibiótico (bomba de expulsión). La bomba de expulsión en estreptococos obedece a la presencia de los genes *mef* y da lugar a una resistencia limitada a los macrólidos (fenotipo M). La modificación de la diana está controlada por metilasas codificadas por genes *erm*.

Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas en *Streptococcus pneumoniae*, streptococo 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* resistentes a meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas sensibles a meticilina (MSSA).

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

Puntos de corte

Los puntos de corte sensibles para azitromicina para patógenos bacterianos típicos EUCAST (2009):

EUCAST (2009):

- *Staphylococcus* spp.: Sensible = 1 mg/l y resistente > 2 mg/l
- Streptococcus* spp Incluyendo los grupos A, B, C, G y *Streptococcus pneumoniae*: Sensible = 0,25 mg/l y resistente > 0,5 mg/l
- Streptococcus pneumoniae*: Sensible ≤ 0,25; Resistente > 0,5
- *Haemophilus influenzae*: Sensible = 0,12 mg/l y resistente > 4 mg/ml\*
- *Moraxella catarrhalis*: Sensible = 0,5 mg/ml y resistente > 0,5 mg/ml

La prevalencia de la 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</i> spp.
<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</i> spp
<i>Porphyromonas</i> spp.

<p><i>Propionibacterium</i> spp.</p> <p><b>Otros microorganismos</b>  <i>Chlamydothila pneumoniae</i>  <i>Chlamydia trachomatis</i>  <i>Listeria</i> spp.  Compleja <i>Mycobacterium avium</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p><b>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</b></p> <p><b>Aerobios Gram-positivos</b>  <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina  <i>Coagulasa-neg. Staphylococci</i>  -Sensible a meticilina+</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>  -Sensibilidad intermedia a penicilina  -Resistente a penicilina  -Sensibilidad intermedia a eritromicina  <i>Streptococcus pyogenes</i>  -Sensibilidad intermedia a penicilina  <i>Grupo Streptococci viridans</i>  -Sensibilidad intermedia a penicilina</p> <p><b>Aerobios Gram-negativos</b>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  -Resistente a eritromicina</p> <p><b>Anaerobios</b>  <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p><b>Organismos intrínsecamente resistentes</b></p> <p><b>Aerobios Gram positivos</b>  <i>Corynebacterium</i> spp.  <i>Enterococcus</i> spp.  <i>Staphylococci MRSA, MRSE</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  -Resistente a eritromicina  -Resistente a penicilina y eritromicina  <i>Streptococcus pyogenes</i>  -Resistencia a eritromicina  <i>Grupo Streptococci viridans</i>  -Resistente a penicilina  -Resistente a eritromicina</p> <p><b>Aerobios Gram negativos</b>  <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><b>Anaerobios</b>  <i>Grupo Bacteroides fragilis</i></p>

+ Resistencia mayor del 50%

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras 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 a los tejidos (volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 31 l/kg) El valor de la concentración máxima media observada en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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, amígdala y plasma, respectivamente.

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

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

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 aglicona, 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.

#### Insuficiencia renal

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

### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve 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 insuficiencia hepática 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  $C_{máx}$  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 µg/l en niños de 0,6 a 5 años y después de 3 años y de 383 µg/ml en los de edades entre 6 y 15 años. La  $t_{1/2}$  a las 36 h en niños mayores estuvo dentro del rango esperado en adultos (ver sección 4.2).

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios animales usando exposiciones 40 veces superiores a las que se alcanzan 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 reciben 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 la administración oral de azitromicina. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día produjeron ligeros retrasos en la osificación fetal y en el aumento de peso de la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se han observado retrasos leves después de la administración de 50 mg/kg/día de azitromicina.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo

Hidrogenofosfato de calcio anhidro  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio (E 470)  
Laurilsulfato de sodio

#### Recubrimiento

Opadry:

-Hipromelosa  
-Dióxido de titanio (E 171)  
-Polidextrosa  
-Macrogol 4000

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

5 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Los comprimidos se acondicionan en blísteres de PVC / aluminio.

Este medicamento se presenta en envases de 3 comprimidos (envase normal) o 500 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 a la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aurovitas Spain, S.A.U.  
Avda. de Burgos, 16-D  
28036 Madrid  
España

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

70.518

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2009

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

03/2018

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/>)