

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AZITROMICINA ALTAN 500 mg Polvo para solución para perfusión EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 500 mg de azitromicina base (equivalentes a 524 mg de azitromicina dihidrato), y proporciona una solución de 100 mg/ml de azitromicina base tras su reconstitución.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión. Se presenta en un vial de 10 ml.

El polvo es de color blanco o blanquecino.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión está indicado en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad causada por microorganismos sensibles (ver sección 5.1), en pacientes adultos inmunocompetentes que cumplan criterios de hospitalización. En este tipo de pacientes puede ser necesaria la administración concomitante de otros antibióticos de espectro adecuado.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada de AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión en el tratamiento de pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad debida a los microorganismos indicados es de 500 mg en una dosis única diaria por vía intravenosa durante al menos dos días. El tratamiento intravenoso debe continuar con tratamiento oral con una dosis diaria de 500 mg de azitromicina, hasta completar de 7 a 10 días de tratamiento. El momento de pasar al tratamiento oral debe hacerse a criterio médico y en función de la respuesta clínica.

##### Pacientes con alteración de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10 – 80 ml/min). Azitromicina Altan debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2).

##### Pacientes con alteración de la función hepática

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

##### Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis.

#### Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión en esta población.

#### Forma de administración

**AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión se administra mediante perfusión intravenosa una vez reconstituido y diluido. No administrar en bolus ni como inyección intramuscular ( ver secciones 4.4 y 6.6).**

La concentración de la solución y la velocidad de la infusión de AZITROMICINA ALTAN 500 mg debe ser de 1 mg/ml durante 3 horas o de 2 mg/ml durante 1 hora (ver sección 6.6 y sección 4.8).

### **4.3. Contraindicaciones**

AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina o a cualquiera de los excipientes contenidos en su formulación (ver sección 6.1), así como a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido.

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

#### Hipersensibilidad:

Al igual que con la eritromicina y otros macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como edema angioneurótico y anafilaxia (mortal en raras ocasiones), reacciones dermatológicas como pustulosis exantémica 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 Altan 500 mg polvo para solución para perfusión EFG 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.

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.). Debe realizarse 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.

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

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

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 moderada a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

El *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.

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina sistémica (ver sección 5.2).

Durante el tratamiento de otros macrólidos, 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*. No puede descartarse un efecto similar para azitromicina en pacientes con mayor riesgo de sufrir prolongación de la repolarización cardíaca (ver sección 4.8), por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a pacientes:

- con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA y III, cisaprida y terfenadina.
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

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).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina intravenosa en el tratamiento de infecciones en niños.

Se debe evitar la perfusión de concentraciones superiores a 2,0 mg/ml tras la dilución, ya que en voluntarios sanos se observó una mayor incidencia de reacciones locales en el punto de administración.

AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión debe ser reconstituida y diluida directamente y, administrada como perfusión intravenosa al menos durante 60 minutos. **No administrar en bolus ni como inyección intramuscular (ver secciones 4.2 y 6.6).**

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 4,4 mmol (101,5 mg) de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en 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%. En pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados 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/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos HIV positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

#### Digoxina y colchicina

Ciertos antibióticos macrólidos alteran el metabolismo microbiano de la digoxina y la colchicina (en el intestino) en algunos pacientes. En pacientes tratados conjuntamente con azitromicina y digoxina debe tenerse en cuenta la posibilidad de una elevación de los niveles plasmáticos de esta última.

#### Zidovudina

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

#### Antiarrítmicos (Amiodarona, Propafenona)

La administración conjunta de azitromicina y antiarrítmicos puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad, alargando el intervalo QT, pudiendo provocar una arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 4.4).

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.

#### Derivados ergotamínicos

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

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

#### Atorvastatina

La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa).

#### 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.

#### Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante 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.

#### Ciclosporina

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

#### Efavirenz

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

#### Fluconazol

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

#### Indinavir

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

#### Metilprednisolona

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

#### Midazolam

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

#### Nelfinavir

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

#### Rifabutina

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

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina.

Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina (ver sección 4.8).

#### Sildenafil

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

#### Terfenadina

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

#### Teofilina

En estudios en voluntarios sanos no se ha observado 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 (Día 1) y 250 mg (Día 2) con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

#### Trimetoprim-sulfametoxazol

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

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

#### Embarazo

No existen datos clínicos del uso de azitromicina en mujeres embarazadas.

Se han realizado estudios de reproducción en animales a dosis superiores de las consideradas tóxicas para la madre. En estos estudios, no se pone de manifiesto que haya efectos nocivos en el feto debido a la azitromicina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, debe utilizarse azitromicina durante el embarazo sólo en casos claramente necesarios.

#### Lactancia

No hay datos con respecto a la secreción en la leche materna. Ya que varios medicamentos son secretados en leche materna, la azitromicina no debe usarse en el tratamiento de mujeres lactantes a no ser que el médico considere que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el niño.

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

No existen evidencias de que AZITROMICINA ALTAN tenga efectos en la capacidad de conducir o manejar maquinaria. No obstante, debido a que durante tratamiento con este medicamento se han notificado casos de somnolencia y mareos, el paciente debe tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca como le puede afectar la toma de AZITROMICINA ALTAN de forma individual.

### **4.8. Reacciones adversas**

El tratamiento con azitromicina por vía intravenosa y oral en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad presentó una incidencia total de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de aproximadamente un 23%, siendo las más frecuentes diarrea/heces blandas, náuseas, dolor abdominal y vómitos.

Azitromicina se tolera bien y con una baja incidencia de reacciones adversas. La incidencia y gravedad de dichas reacciones fueron las mismas cuando se administraron 500 mg de azitromicina durante 1 hora (2 mg/ml en una infusión de 250 ml) o durante 3 horas (1 mg/ml en una infusión de 500 ml). Sin embargo en algún estudio se ha observado que la concentración de 2 mg/ml presentaba una incidencia ligeramente mayor de reacciones adversas de tipo gastrointestinal (4% versus 10%). Todas las reacciones gastrointestinales fueron leves o moderadas en cuanto a gravedad.

Durante los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas, clasificadas por órganos y sistemas y se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. (*Muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ); *Frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *Poco frecuentes* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); *Raros* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); *Muy raros* ( $< 1/10.000$ ); No conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)).

En la tabla que figura a continuación se recogen las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en las notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización:

<b>Órgano o sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Candidiasis, candidiasis oral, infección vaginal	Poco frecuente
	Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)	Desconocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Leucopenia, neutropenia	Poco frecuente
	Trombocitopenia, anemia hemolítica	No conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Angioedema, hipersensibilidad	Poco frecuente
	Reacción anafiláctica (ver sección 4.4)	No conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Anorexia	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Nerviosismo	Poco frecuente
	Agitación	Rara
	Agresividad, ansiedad	No conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo, cefalea, parestesia, disgeusia	Frecuente
	Hipoestesia, somnolencia, insomnio	Poco frecuente
	Síncope, convulsión, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (ver sección 4.4)	No conocida
<b>Trastornos oculares</b>	Alteración visual	Frecuente
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Sordera	Frecuente
	Audición alterada, acúfenos	Poco frecuente
	Vértigo	Rara
<b>Trastornos cardiacos</b>	Palpitaciones	Poco frecuente
	Torsade de pointes, arritmia (ver sección 4.4), incluyendo taquicardia ventricular	Desconocida
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipotensión	No conocida

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia	Muy frecuente
	Vómitos, dispepsia	Frecuente
	Gastritis, estreñimiento	Poco frecuente
	Pancreatitis y cambio de color de la lengua	Desconocida
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Hepatitis	Poco frecuente
	Función hepática anormal	Rara
	Insuficiencia hepática* (ver sección 4.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática, ictericia colestática	No conocida
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	Erupción, prurito	Frecuente
	Síndrome de Stevens-Johnson, reacción de fotosensibilidad, urticaria	Poco frecuente
	Pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA)	Raras
	Necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme	Desconocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial	No conocida
<b>Trastornos generales y alteraciones e el lugar de administración</b>	Dolor en la zona de inyección, inflamación en la zona de inyección, fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, edema, malestar general, astenia	Poco frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>	Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre	Frecuente
	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre.	Poco frecuente
	QT prolongado en el electrocardiograma (ver sección 4.4)	No conocida

\* que raramente pudiera resultar mortal



#### 4.9. Sobredosis

Se han descrito casos de sobredosis en pacientes que recibieron dosis de hasta 8 veces (4 gramos) la dosis recomendada en los que los acontecimientos adversos ocurridos fueron similares a los acontecidos a las dosis habituales. En caso de sobredosis, están indicadas medidas de soporte y sintomáticas generales.

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

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, Código ATC: J 01 FA10.

Azitromicina es el primero de una subclase de los antibióticos macrólidos, conocidos como azálidos que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.

##### **Sensibilidad:**

Los puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias (microgramo/ml) recomendados por la NCCLS deberán interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:

Especie	Sensible	Sensibilidad intermedia	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 2$	4	$\geq 8$
<i>Haemophilus</i> spp.*	$\leq 4$		
<i>Streptococcus</i> spp.	$\leq 0,5$	1	$\geq 2$

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y en el tiempo para especies determinadas, siendo deseable obtener información de resistencias a nivel local, particularmente cuando se trata de infecciones graves. La información que se proporciona a continuación solamente constituye una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a azitromicina.

\*La actual falta de datos sobre las cepas resistentes excluye definir otra categoría que no sea la de sensible. Si las CMI en las cepas producidas dieran lugar a algo diferente a la categoría sensible, se enviarían a un laboratorio de referencia para más análisis.

#### Rango europeo de resistencias adquiridas

##### **SENSIBLES**

##### **Aerobios gram positivos**

*Streptococcus alfa hemolíticos* (Grupo *viridans*)

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes* (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A)

Otros estreptococos

*Staphylococcus aureus* meticilín-sensibles\*

##### **Aerobios gram negativos**

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*\*

*Legionella pneumophila*\*

*Neisseria gonorrhoeae*  
*Haemophilus ducreyi*  
*Bordetella pertussis*

#### **Anaerobios**

*Bacteroides fragilis* y *Bacteroides* spp.  
*Peptococcus* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Fusobacterium necrophorum*

#### **Otros microorganismos**

*Chlamydia pneumoniae* (TWAR)\*  
*Mycoplasma pneumoniae*\*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Mycoplasma hominis*  
*Treponema pallidum*  
*Mycobacterium avium-intracelular*  
*Ureaplasma urealyticum*

### **RESISTENTES**

#### **Aerobios gram positivos**

*Staphylococcus* meticilín-resistentes

#### **Aerobios gram negativos**

*Enterobacteriaceae*  
*Pseudomonas*  
*Acinetobacter*

\* La eficacia clínica ha sido demostrada en aislados sensibles de estos gérmenes, en las indicaciones clínicas aprobadas.

#### ***Resistencias:***

La resistencia a los macrólidos podría ser debida a la producción, tanto inducida como constitutiva, de un enzima que metila los lugares de los ribosomas a los que se une la molécula del macrólido y de ese modo, se excluye su unión a la subunidad 50s del ribosoma. Un segundo mecanismo de resistencia está mediado por una bomba de reflujo que impide al macrólido alcanzar su diana a nivel intracelular.

Azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a eritromicina, incluyendo *Enterococcus faecalis* y la mayoría de las cepas de estafilococos meticilín-resistentes.

Azitromicina, al no presentar en su estructura anillo  $\beta$ -lactámico, es activa frente a cepas de microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas.

Al igual que con todas las terapias antibióticas, la selección empírica del antibacteriano debe tener en consideración los datos epidemiológicos sobre los modelos de resistencia de los patógenos potenciales.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

Tras la administración de azitromicina a una dosis de 500 mg por vía intravenosa a pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, en una dosis única diaria, en infusión durante 1 hora a una concentración de 2 mg/ml durante 2 a 5 días, el valor medio de la C<sub>max</sub> (DE) alcanzada fue de 3,63 (1,60) microgramo/ml,

mientras que la  $C_{min}$  (DE) a las 24 horas fue de 0,20 (0,15) microgramo/ml y el  $AUC_{0-24}$  fue 9,60 (4,80) microgramo·h/ml.

En un estudio en voluntarios sanos que recibieron 500 mg de azitromicina en infusión intravenosa durante 3 horas a una concentración de 1 mg/ml, los valores medios de la  $C_{max}$ , la  $C_{min}$  a las 24 h y el  $AUC_{0-24}$  fueron de 1,14 (0,14) microgramo/ml, 0,18 (0,02) microgramo/ml y 8,03 (0,86) microgramo·h/ml, respectivamente.

### Distribución

Los estudios de farmacocinética en humanos han demostrado unos niveles tisulares de azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima), lo que indica que la fijación tisular del fármaco es importante. Las elevadas concentraciones de azitromicina obtenidas en pulmón, amígdalas y próstata se mantienen aún cuando las concentraciones en suero o plasma disminuyen por debajo de los niveles detectables. Tras una dosis única de 500 mg, las concentraciones en los tejidos diana, como pulmón, amígdalas y próstata superan las  $CIM_{90}$  de los patógenos habituales.

No hay datos clínicos disponibles sobre la distribución de azitromicina por vía intravenosa a la placenta y al líquido cefalorraquídeo.

### Metabolismo/Eliminación

El valor medio de la semivida de eliminación en voluntarios sanos tras la administración intravenosa osciló entre 65 y 72 horas. Los valores globales del volumen de distribución en el equilibrio estacionario fueron de 33,3 l/kg y del aclaramiento plasmático fueron 10,2 ml/min/kg.

En un estudio de dosis múltiples en 12 voluntarios sanos se encontró que el porcentaje de fármaco sin modificar excretado por orina fue mayor en el tratamiento por vía intravenosa que en el tratamiento por vía oral (11% después de la 1ª dosis y 14% tras la 5ª dosis) versus el 6% por vía oral. La excreción biliar es la principal vía de eliminación del fármaco sin modificar tras la administración oral.

Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, mayoritariamente en las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona y por hidrólisis del conjugado cladinoso. Estos metabolitos no parecen poseer actividad microbiológica.

### Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

En sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (Tasa de filtración glomerular 10 – 80 ml/min) no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos tras la administración de una dosis única de 1 g de azitromicina. En pacientes con alteración renal grave (Tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) frente a los pacientes con función renal normal se observaron las siguientes diferencias en los parámetros farmacocinéticos:  $AUC_{0-120}$  (8,8  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  versus 11,7  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ),  $C_{max}$  (1,0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  versus 1,6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) y  $CL_r$  (2,3 ml/min/kg versus 0,2 ml/min/kg).

### *Insuficiencia hepática*

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En varios tejidos (por ejemplo, ojo, ganglios de la raíz dorsal, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo y/o páncreas) de ratones, ratas y perros se observó fosfolipidosis tras dosis múltiples de azitromicina (acumulación intracelular de fosfolípidos). La fosfolipidosis se observó, en la misma medida, en tejidos de ratas y perros neonatales. Este efecto se vio que era reversible al cesar el tratamiento con azitromicina. Se desconoce la trascendencia de las conclusiones para animales y humanos.

Otros estudios preclínicos no pusieron de manifiesto riesgos especiales para el ser humano de acuerdo a los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad sobre la reproducción.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Ácido cítrico monohidrato.  
Hidróxido de sodio.

### **6.2. Incompatibilidades**

La solución reconstituida de AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión debe ser diluida de acuerdo a las instrucciones y con las soluciones para infusión compatibles que se describen en la sección 6.6. No se deberá añadir a AZITROMICINA ALTAN 500 mg ninguna otra sustancia intravenosa, aditivos o medicaciones ni ser infundidas al mismo tiempo por la misma vía venosa.

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

24 meses.

Se recomienda que la solución concentrada reconstituida (según la sección 6.6.) de AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión sea utilizada inmediatamente o bien se conserve entre 2 y 8°C no más de 24 horas.

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

La solución concentrada reconstituida debe ser utilizada inmediatamente o bien se puede conservar entre 2 y 8°C no más de 24 horas.

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

AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión se presenta en 1 vial de vidrio incoloro tipo I con una capacidad de 10 ml, provisto de un tapón de goma de butilo y cerrado con una cápsula de aluminio con dispositivo flip-off blanco.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión se presenta en viales de un solo uso.

AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión se administra mediante infusión intravenosa una vez reconstituido y diluido. Para ello, se deben seguir las siguientes instrucciones:

**Reconstitución:** prepare la solución inicial de AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión añadiendo 4,8 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables al vial de 500 mg y agite el vial hasta que todo el polvo se disuelva. Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 5 ml (no automática) para asegurar que se introduce la cantidad exacta de 4,8 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables. Cada ml de solución reconstituida contiene 100 mg de azitromicina.

Los productos de administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración por si hubiese partículas extrañas; en caso de que esto sucediese, siendo evidente en el fluido reconstituido, debe desecharse la solución.

Diluir la solución antes de su administración como se indica a continuación.

**Dilución:** para conseguir una concentración de 1,0 ó 2,0 mg/ml de azitromicina, transferir 5 ml de la solución de azitromicina de 100 mg/ml a las respectivas cantidades de diluyente indicadas a continuación:

<u>Concentración final de la solución para perfusión (mg/ml)</u>	<u>Cantidad de diluyente(ml)</u>	<u>Tiempo recomendado de perfusión</u>
1,0 mg/ml	500 ml	3 horas
2,0 mg/ml	250 ml	1 hora

La solución reconstituida puede diluirse en:

Cloruro sódico al 0,9%

Cloruro sódico al 0,45%

Dextrosa al 5%, en agua

Solución de Ringer lactato

Dextrosa al 5% en Cloruro sódico al 0,45% con 20 mEq de KCl

Dextrosa al 5% en Solución de Ringer lactato

Dextrosa al 5% en Cloruro sódico al 0,3%

Dextrosa al 5% en Cloruro sódico al 0,45%.

Tras la dilución, la solución no utilizada debe desecharse

No se deben utilizar concentraciones superiores a 2 mg/ml y debe respetarse el tiempo recomendado de infusión.

**AZITROMICINA ALTAN 500 mg polvo para solución para perfusión no debe ser administrado en forma de bolus ni en inyección intramuscular.**

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

Altan Pharmaceuticals, S.A.

C/ Cólquide 6, Portal 2, 1ª planta. Edificio Prisma. Oficina F

28230 Las Rozas (Madrid)

España

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

73962

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

**Abril de 2011**

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

Enero 2019