# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Aurovitas 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 10,26 mg de lactosa.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, de color blanco a blanquecino, forma ovalada, biconvexo, marcado con "6" y "7" a los lados de la ranura por una de sus caras, y con 'D' por su otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales. El tamaño es de 17,1 mm x 8,5 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Azitromicina está indicada en las siguientes infecciones bacterianas causadas por microorganismos sensibles a azitromicina (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Sinusitis bacteriana aguda (diagnosticada adecuadamente).
- Otitis media bacteriana aguda (diagnosticada adecuadamente).
- Faringitis, amigdalitis.
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (diagnosticada adecuadamente).
- Neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderadamente grave.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada; p. ej.: foliculitis, celulitis, erisipelas.
- Uretritis y cervicitis no complicadas por *Chlamydia trachomatis.*

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

### 4.2. Posología y forma de administración

Posología
Azitromicina debe administrarse en una sola dosis al día.
La duración del tratamiento según el tipo de infección se establece de la siguiente manera:

**Adultos, pacientes de edad avanzada, niños y adolescentes con un peso superior a 45 kg:**
La dosis a administrar es de 500 mg al día durante 3 días consecutivos (dosis total de 1.500 mg). Como alternativa, la misma dosis total (1.500 mg) puede ser administrada durante un periodo de 5 días, con una dosis de 500 mg el primer día, seguida de 250 mg diarios del día 2 al 5.
En la uretritis y cervicitis no complicadas producidas por *Chlamydia trachomatis*, la dosis es de 1.000 mg como dosis única oral.

**Niños y adolescentes con un peso inferior a 45 kg:**



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los comprimidos de azitromicina no son adecuados para pacientes por debajo de 45 kg de peso corporal. Hay otras formas farmacéuticas disponibles para este grupo de pacientes.

**Pacientes de edad avanzada**
Pueden utilizarse las mismas dosis que en adultos. Ya que los pacientes de edad avanzada pueden tener condiciones proarrítmicas, se recomienda precaución particular debido al riesgo de desarrollar arritmias cardiacas y torsades de pointes (ver sección 4.4).

**Pacientes con insuficiencia renal**
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG 10 – 80 ml/min). Se debe tener precaución cuando se administra azitromicina en pacientes con alteración grave de la función renal (TFG < 10 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2).

**Pacientes con insuficiencia hepática**
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.4).

Forma de administración
Azitromicina debe administrarse como una dosis diaria única. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos. Se deben ingerir con medio vaso de agua.

**4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, eritromicina, a 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**

*Hipersensibilidad*
Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han notificado reacciones alérgicas graves, como edema angioneurótico y anafilaxia (mortal en raras ocasiones), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Steven Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (mortal en raras ocasiones) y reacción a fármaco 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, el tratamiento debe suspenderse y se debe instaurar un tratamiento adecuado. Los médicos deben saber que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspenda el tratamiento sintomático.

*Insuficiencia hepática*
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 haber tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

En caso de signos y síntomas de disfunción hepática, como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática, deberán realizarse inmediatamente análisis/pruebas de la función hepática. El tratamiento con azitromicina deberá interrumpirse si se confirma la disfunción hepática.

*Estenosis hipertrófica del píloro infantil*
Tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta los 42 días de vida), se ha notificado estenosis hipertrófica del píloro infantil (EHI). Se debe informar a los padres y cuidadores que se comuniquen con su médico si se presentan vómitos o irritabilidad con la alimentación.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*Alcaloides del cornezuelo de centeno y azitromicina*
En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta de antibióticos macrólidos. No existen datos sobre la posibilidad de una interacción entre derivados de ergotamina y azitromicina. Sin embargo, debido al potencial teórico de ergotismo, azitromicina y los derivados de ergotamina no se deben administrar de forma conjunta (ver sección 4.5).

*Sobreinfecciones*
Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda prestar atención a la posible aparición de signos de sobreinfección por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos. Una sobreinfección puede requerir la interrupción del tratamiento con azitromicina y el inicio de las medidas adecuadas.

*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 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 caso de DACD los medicamentos antiperistálticos están contraindicados.

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

*Acontecimientos cardiovasculares*
Durante el tratamiento con otros macrólidos, incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardiaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardiaca y torsades de pointes (ver sección 4.8).Dado que las siguientes situaciones pueden conducir a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsades de pointes), lo que puede llevar a un paro cardiaco, azitromicina deberá usarse con precaución en pacientes con enfermedades arritmógenas (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada), como pacientes:
- Con prolongación de intervalo QT confirmada o congénita.
- Que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, 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.
- Con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- Con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca grave.

Estudios epidemiológicos que investigan el riesgo de resultados cardiovasculares adversos con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios observacionales han identificado un riesgo raro a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociada con macrólidos incluyendo azitromicina. Se deben valorar estos hallazgos en relación con los beneficios del tratamiento al prescribirse azitromicina.

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

<u>Población pediátrica</u>



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La seguridad y eficacia para la prevención o el tratamiento de *Mycobacterium Avium* complex en niños no ha sido establecida.

**Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:**

Azitromicina no es adecuada para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

La elección de azitromicina para tratar a un paciente debe tener en cuenta la idoneidad de utilizar un agente antibacteriano macrólido basándose en un diagnóstico adecuado para determinar la etiología bacteriana de la infección en las indicaciones aprobadas y la prevalencia de resistencia a la azitromicina u otros macrólidos.

En zonas con elevada incidencia de resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tener en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros antibióticos.
Al igual que con otros macrólidos, se han notificado altos índices de resistencia a azitromicina por *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) en algunos países europeos (ver sección 5.1). Esto debe tenerse en cuenta en el tratamiento de infecciones producidas por *Streptococcus pneumoniae*.

*Faringitis/amigdalitis*
Azitromicina no es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la faringitis y la amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes*. Para esto y para la profilaxis de la fiebre reumática aguda, la penicilina es el tratamiento de primera elección.

*Sinusitis*
A menudo, azitromicina no es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la sinusitis.

*Otitis media aguda*
A menudo, azitromicina no es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la otitis media aguda.

*Infecciones de la piel y tejidos blandos*
El principal agente etiológico de infecciones del tejido blando, *Staphylococcus aureus*, es frecuentemente resistente a la azitromicina. Por tanto, realizar pruebas de sensibilidad se considera una condición previa al tratamiento de infecciones de tejidos blandos con azitromicina.

*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.*

*Enfermedades neurológicas o psiquiátricas*
Azitromicina debe emplearse con precaución en pacientes que padezcan enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Advertencias 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.

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

**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 tanto azitromicina como antiácidos, los medicamentos no deben tomarse simultáneamente. Azitromicina debe tomarse al menos 1 hora antes o 2 horas después que los antiácidos.

La administración concomitante de gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral con una dosis única de 20 ml de comagaldrox (hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) no afectó a la tasa y el grado de absorción de azitromicina.

La administración concomitante de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg de efavirenz al día durante 7 días no produjo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas.

*Cetirizina*
En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el estado estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

*Didanosina (dideoxiinosina)*
La administración conjunta de dosis diarias de 1.200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH positivo, no pareció afectar la farmacocinética en el estado estacionario de didanosina comparada con un placebo.

*Digoxina (sustrato de la gp-P) y colchicina*
Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glucoproteína-P como digoxina y colchicina, provoca un aumento del nivel plasmático del sustrato de la glucoproteína-P. Por tanto, en pacientes tratados conjuntamente con azitromicina y sustratos de la gp-P como digoxina, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una elevación de los niveles plasmáticos de esta última.

*Zidovudina*
Dosis únicas de 1.000 mg y dosis múltiples de 600 mg o 1.200 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática o 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.

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, no se recomienda el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotamínicos (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.

*Astemizol, alfentanilo*
No se dispone de datos conocidos sobre interacciones con astemizol o alfentanilo. El uso concomitante de estos medicamentos con azitromicina debe hacerse con precaución debido a que se ha descrito la



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

potenciación de sus efectos cuando se administran de forma simultánea con el antibiótico macrólido eritromicina.

*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 de rabdomiólisis durante el periodo postcomercialización en pacientes que tomaban azitromicina con 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 de la azitromicina, 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. 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 que reciben anticoagulantes orales 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 $C_{máx}$ 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 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 $C_{máx}$ (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 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*



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 estado 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).

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

*Terfenadina*
En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han notificado 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. Como se han notificado casos de interacciones entre otros macrólidos y teofilina, se recomienda estar alerta ante signos que indiquen un aumento en los niveles de teofilina.

*Triazolam*
En 14 voluntarios sanos, la administración concomitante 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 1.200 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.

*Medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT*
La azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT con potencial para inducir arritmia cardíaca, por ejemplo, hidroxicloroquina.

*Cisaprida*
Cisaprida se metaboliza en el hígado por la enzima CYP 3A4. Dado que los macrólidos inhiben dicha enzima, la administración concomitante de cisaprida puede causar el aumento de la prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y torsades de pointes.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se dispone de datos clínicos del uso de azitromicina en mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad para la reproducción realizados en animales, se mostró que azitromicina atraviesa la placenta, pero no se vieron efectos teratogénicos (ver sección 5.3). No se ha confirmado la seguridad de azitromicina en relación a su uso durante el embarazo, por tanto, solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio supera el riesgo.

Lactancia
Se ha notificado que azitromicina se excreta en leche materna.
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 han observado efectos secundarios graves con la azitromicina en lactantes.
Se debe decidir si se interrumpe la lactancia o si se interrumpe/inicia o no el tratamiento con azitromicina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.
Fertilidad
En estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas, se observaron niveles reducidos de fertilidad tras la administración de azitromicina. No se conoce su relevancia para los seres humanos.

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

No existen evidencias sobre los efectos de azitromicina en la capacidad de conducir o manejar maquinaria. No obstante, la posibilidad de efectos indeseables como mareos y convulsiones debe tenerse en cuenta cuando se realicen dichas actividades. La alteración visual y la visión borrosa pueden afectar la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria (sección 4.8).

**4.8. Reacciones adversas**

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización clasificadas por órganos y sistemas y frecuencia. Las reacciones adversas notificadas en la fase postcomercialización aparecen en cursiva.

Los grupos de frecuencia se enumeran utilizando la siguiente convención: *muy frecuentes* (≥1/10); *frecuentes* (≥1/100 a < 1/10); *poco frecuentes* (≥1/1.000 a < 1/100); *raras* (≥1/10.000 a < 1/1.000); *muy raras* (< 1/10.000); y *no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Dentro de cada grupo, la frecuencia se presenta en orden decreciente de gravedad.

**Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en los notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización:**

| **Muy frecuentes** ≥ 1/10 | **Frecuentes** ≥ 1/100 a < 1/10 | **Poco frecuentes** ≥ 1/1.000 a < 1/100 | **Raras** ≥ 1/10.000 a <1/1.000 | **Muy raras** < 1/10.000 | **No conocida** no puede estimarse a partir de los datos disponibles |
|---|---|---|---|---|---|
| **Infecciones e infestaciones** | | | | | |
| | | *Candidiasis,* candidiasis oral, *infección vaginal, neumonía,* infección fúngica, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, alteración respiratoria, rinitis | | | *Colitis pseudomembranosa* (ver sección 4.4) |
| **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** | | | | | |
| | | Leucopenia, | | | *Trombocitopenia,* |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | neutropenia, eosinofilia | | | anemia hemolítica |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | | | | | |
| | | Angioedema, hipersensibilidad | | | *Reacción anafiláctica* (ver sección 4.4) |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | | | | | |
| | *Anorexia* | | | | |
| **Trastornos psiquiátricos** | | | | | |
| | | *Nerviosismo, insomnio* | *Agitación* | | *Agresividad, ansiedad, delirio,* alucinaciones |
| **Trastornos del sistema nervioso** | | | | | |
| | *Cefalea,* mareo, disgeusia, parestesia | Hipoestesia, somnolencia | | | *Síncope, convulsión, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis* (ver sección 4.4) |
| **Trastornos oculares** | | | | | |
| | Alteración visual | | | | Visión borrosa |
| **Trastornos del oído y del laberinto** | | | | | |
| | Sordera | Audición alterada, vértigo, deficiencia auditiva, acúfenos | | | Hipoacusia incluyendo sordera y/o acúfenos |
| **Trastornos cardiacos** | | | | | |
| | | *Palpitaciones* | | | Torsades de pointes (ver sección 4.4), arritmia (ver sección 4.4), incluyendo taquicardia ventricular, QT prolongado en el electrocardiograma (ver sección 4.4) |
| **Trastornos vasculares** | | | | | |
| | | Sofocos | | | *Hipotensión* |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | | | | | |
| | | Disnea, epistaxis | | | |
| **Trastornos gastrointestinales** | | | | | |
| Diarrea, dolor abdominal, naúseas, flatulencias | *Vómitos,* dispepsia | *Estreñimiento,* disfagia, gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, úlceras bucales, hipersecreción salival | | | *Pancreatitis,* cambio de pigmentación de la lengua y los dientes |
| **Trastornos hepatobiliares** | | | | | |
| | | Hepatitis | Función | | Fallo hepático (que |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | hepática anormal, ictericia colestásica | | raramente resulta en muerte, ver sección 4.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | | | | | |
| | Prurito, *erupción* | Síndrome de Stevens-Johnson, reacción de fotosensibilidad, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis | Reacciones alérgicas incluyendo edema angioneurótico, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) | | Necrólisis epidérmica tóxica, *eritema multiforme*, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | | | | | |
| | *Artralgia* | Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello | | | |
| **Trastornos renales y urinarios** | | | | | |
| | | Disuria, dolor renal | *Insuficiencia renal aguda*, nefritis intersticial | | |
| **Trastornos del aparato reproductor y de la mama** | | | | | |
| | | Metrorragia, alteraciones testiculares | | | |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | | | | | |
| | Fatiga | Edema, astenia, malestar, edema facial, dolor de pecho, pirexia, dolor periférico | | | |
| **Exploraciones complementarias** | | | | | |
| | Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre, aumento de basófilos, descenso de monocitos, aumento de neutrófilos | Aumento de aspartato aminotransferasa, bilirrubina, urea y creatinina elevadas en sangre, potasio anormal en sangre, fosfatasa alcalina aumentada en sangre, aumento de cloruros, aumento de glucosa, aumento de plaquetas, descenso del hematocrito, bicarbonato sódico anormalmente | | | *QT prolongado en el electrocardiograma* (ver sección 4.4) |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | elevado | | | |
| **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos** | | | | | |
| | | Complicaciones pos procedimientos | | | |

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

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa | Frecuencia |
|---|---|---|
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | Anorexia | Frecuente |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Mareo, cefalea, parestesia, disgeusia | Frecuente |
| | Hipoestesia | Poco frecuente |
| **Trastornos oculares** | Alteración visual | Frecuente |
| **Trastornos del oído y del laberinto** | Sordera | Frecuente |
| | Audición alterada, acúfenos | Poco frecuente |
| **Trastornos cardiacos** | Palpitaciones | Poco frecuente |
| **Trastornos gastrointestinales** | Diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, disconfort abdominal, heces blandas | Muy frecuente |
| **Trastornos hepatobiliares** | Hepatitis | Poco frecuente |
| **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo** | Erupción, prurito | Frecuente |
| | Síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilidad | Poco frecuente |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | Artralgia | Frecuente |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | Fatiga | Frecuente |
| | Malestar general, astenia | Poco frecuente |

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

**4.9. Sobredosis**

Los efectos adversos que ocurrieron con dosis superiores a las recomendadas fueron similares a los conocidos con dosis normales.

*Síntomas*
Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida reversible de la audición, náuseas intensas, vómitos y diarrea.

*Tratamiento*
En caso de sobredosis, están indicadas medidas generales sintomáticas y medidas de apoyo general cuando sea necesario.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos para uso sistémico, macrólidos. Código ATC: J01FA10.
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
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. Como consecuencia, se evita la síntesis de las proteínas RNA-dependiente de los organismos sensibles.

*Electrofisiología cardíaca:*
La prolongación del intervalo QTc se estudió en un ensayo paralelo aleatorizado y controlado con placebo en 116 sujetos sanos que recibieron cloroquina (1000 mg), sola o en combinación con azitromicina (500 mg, 1000 mg y 1500 mg una vez al día). La administración concomitante de azitromicina aumentó el intervalo QTc de forma dependiente de la dosis y la concentración. En comparación con la cloroquina sola, los aumentos medios máximos (límite de confianza superior del 95 %) en QTcF fueron 5 (10) ms, 7 (12) ms y 9 (14) ms con la administración concomitante de 500 mg, 1000 mg y 1500 mg de azitromicina, respectivamente.

Relación farmacocinética / farmacodinamia
Para azitromicina, el AUC/MIC es el mayor parámetro PK/PD en correlación con su eficacia.

*Mecanismo de resistencia:*
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 expulsión. 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.

La modificación ribosómica más importante que determina la unión reducida de macrólidos es post-transcripcional (N6)-dimetilación de adenina en el nucleótido A2058 (Sistema de numeración de *Escherichia coli)* del ARNr 23S por metilasas codificadas por genes erm (eritromicina ribosoma metilasa). Las modificaciones ribosómicas a menudo determinan la resistencia cruzada (fenotipo MLSB) a otras clases de antibióticos cuyos sitios de unión ribosómica se superponen a los de los macrólidos: las lincosamidas (incluyendo clindamicina), y la estreptogramina B (que incluyen, por ejemplo, el componente de quinupristina de quinupristina/dalfopristina). Diferentes genes erm están presentes en diferentes especies bacterianas, en particular estreptococos y estafilococos. La susceptibilidad a los macrólidos también puede verse afectada por cambios mutacionales que se encuentran con menos frecuencia en los nucleótidos A2058 y A2059, y en algunas otras posiciones de 23S rRNA, o en las proteínas ribosómicas de subunidades grandes L4 y L22.

Las bombas de eflujo ocurren en varias especies, incluidas las gramnegativas, como *Haemophilus influenzae* (donde pueden determinar CIM intrínsecamente más altas) y estafilococos. En estreptococos y enterococos, una bomba de eflujo que reconoce macrólidos de 14 y 15 miembros (que incluyen, respectivamente, eritromicina y azitromicina) está codificado por los genes mef (A).

Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas en *Streptococcus pneumoniae*, streptococo beta-hemolíticos del grupo A, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo el *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA).



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La azitromicina demuestra resistencia cruzada con aislados grampositivos resistentes a la eritromicina. Como se discutió anteriormente, algunas modificaciones ribosómicas determinan la resistencia cruzada con otras clases de antibióticos cuyos sitios de unión ribosómica se superponen a los de los macrólidos: las lincosamidas (incluida la clindamicina) y las estreptograminas B (que incluyen, por ejemplo, el componente de quinupristina de quinupristina/dalfopristina).

Se ha observado una disminución de la susceptibilidad a los macrólidos con el tiempo, particularmente en *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* y también se observa en *Streptococcus viridans* y *Streptococcus agalactiae.*

***Puntos de corte***
EUCAST (Comité europeo de los antibiogramas)

| | **Punto de corte CMI (mg/l)** | |
|---|---|---|
| **Patógenos** | **Sensible (mg/l)** | **Resistente (mg/l)** |
| *Staphylococcus* spp. | ≤ 1 | > 2 |
| *Streptococcus* spp. (Grupo A, B, C, G) | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| *Streptococcus pneumoniae* | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| *Haemophilus influenzae* | Nota[1] | Nota[1] |
| *Moraxella catarrhalis* | ≤ 0,25 | > 0.5 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | ≤ 0,25 | > 0,5 |

**Nota[1]:** la evidencia clínica de la eficacia de los macrólidos en las infecciones respiratorias por *H. influenzae* es contradictoria debido a las altas tasas de curación espontánea. En caso de que sea necesario probar cualquier macrólido frente a esta especie, deben utilizarse los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) para detectar cepas con resistencia adquirida. Los ECOFF para cada agente son: azitromicina 4 mg/l.

***Sensibilidad:***
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.***

| **Especies frecuentemente sensibles** |
|---|
| **Aerobios Gram negativos** |
| *Haemophilus influenzae** |
| *Moraxella catarrhalis** |
| **Otros microorganismos** |
| *Chlamydophila pneumoniae* |
| *Chlamydia trachomatis* |
| *Legionella pneumophila* |
| *Mycobacterium avium* |
| *Mycoplasma pneumonia** |
| **Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema** |
| **Aerobios Gram-positivos** |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| |
|---|
| *Staphylococcus aureus** |
| *Streptococcus agalactiae* |
| *Streptococcus pneumoniae** |
| *Streptococcus pyogenes** |
| **Otros microorganismos** |
| *Ureaplasma urealyticum* |
| **Organismos intrínsecamente resistentes** |
| **Aerobios Gram positivos** |
| *Staphylococcus aureus* – cepas resistentes a meticilina y a eritromicina |
| *Streptococcus pneumoniae* – cepas resistentes a penicilina |
| **Aerobios Gram negativos** |
| *Escherichia coli* |
| *Pseudomonas aeruginosa* |
| *Klebsiella* spp. |
| **Anaerobios Gram negativos** |
| Grupo *Bacteroides fragilis* |

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

Población pediátrica
Tras la evaluación de estudios realizados en niños, no se recomienda el uso de azitromicina para el tratamiento de la malaria, ni como monoterapia ni en combinación con cloroquina o medicamentos a base de 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 ($t_{máx}$) es de 2-3 horas. La $C_{máx}$ media observada tras una única dosis de 500 mg es de aproximadamente 0,4 μg/ml.

Distribución
Azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por el organismo. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que las concentraciones de azitromicina medidas en tejidos son notablemente mayores (hasta 50 veces) que las medidas en plasma. Esto indica que se une fuertemente a los tejidos (volumen de distribución en el estado estacionario de aproximadamente 31 l/kg).

A la dosis recomendada no aparece acumulación sérica. La acumulación aparece en tejidos donde los niveles son mucho mayores que en suero. Tres días después de una administración de 500 mg (única o dividida en concentraciones parciales), se han medido concentraciones de 1,3-4,8 μg/g, 0,6-2,3 μg/g, 2,0-2,8 μg/g y 0-0,3 μg/ml en pulmón, próstata, amígdalas y suero. Estas concentraciones son mayores que el CMI 90 de los patógenos más habituales.

En estudios *in vitro* e *in vivo*, azitromicina se acumula en fagocitos. La liberación se estimula por fagocitosis activa. En modelos animales este proceso contribuye a la acumulación de azitromicina en tejidos.

La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable y se mueve del 50% a 0,05 mg/l hasta un 18% a 0,5 mg/l, según la concentración sérica.

Eliminación



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días.

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 de hasta 237 μg/ml de azitromicina en la bilis, 2 días después de finalizar un tratamiento de 5 días. Se han identificado 10 metabolitos (formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, o por hidrólisis del conjugado cladinosa). Las investigaciones sugieren que estos metabolitos no parecen tener nada que ver con la actividad microbiológica de azitromicina.

***Farmacocinética en poblaciones especiales***

Insuficiencia renal
Tras la administración de una dosis única de 1 g de azitromicina, la $C_{máx}$ media y el $AUC_{0-120}$ aumentaron un 5,1% y 4,2% respectivamente en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG entre 10 – 80 ml/min), en comparación con sujetos con una función renal normal (TFG > 80 ml/min).

En pacientes con alteración renal grave frente a los pacientes con función renal normal, la $C_{máx}$ media y el $AUC_{0-120}$ aumentaron un 61% y 33% respectivamente.

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada 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.

Pacientes de edad avanzada
La farmacocinética de azitromicina en pacientes varones de edad avanzada fue similar a la de los adultos jóvenes; sin embargo, en mujeres de edad avanzada, aunque se observaron picos altos de concentración (aumentados en un 30-50%), no se dio una acumulación significativa.

En voluntarios de edad avanzada (> 65 años), los valores del área bajo la curva (AUC) tras un régimen de 5 días de tratamiento, fueron ligeramente más altos (29 %) que los observados en voluntarios jóvenes (< 45 años). Estas diferencias carecen de significación clínica y, por consiguiente, no es necesario recomendar ajustes de la dosificación.

Lactantes, bebés, niños y adolescentes
Se ha estudiado la farmacocinética en niños de 4 meses a 15 años tomando cápsulas, granulado o suspensión. A dosis de 10 mg/kg durante primer día, seguidos de 5 mg/kg diarios del día 2 al 5, la $C_{máx}$ obtenida es ligeramente menor que en adultos, con 224 μg/l en niños de 0,6 – 5 años tras 3 días de tratamiento, y 383 μg/l en niños de 6 – 15 años.

La vida media de 36 horas en los niños más mayores estaba dentro del rango esperado para los adultos.

**5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios en animales, utilizando exposiciones de 40 veces las alcanzadas a dosis terapéuticas, se encontró que azitromicina había causado fosfolipidosis reversible, pero de manera general no se dieron consecuencias toxicológicas asociadas. La relevancia de este descubrimiento para los seres humanos que reciban azitromicina de acuerdo a las pautas recomendadas se desconoce.

Investigaciones electrofisiológicas han demostrado que azitromicina prolonga el intervalo QT.

*Potencial carcinogénico:*
No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*Potencial mutagénico:*
En modelos de estudio *in vivo* e *in vitro*, no se dio evidencia de un posible potencial para mutaciones genéticas o cromosómicas.

*Toxicidad para la reproducción:*
No se observaron efectos teratogénicos en estudios de toxicidad reproductiva en ratas. Dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg/día en ratas llevaron a un retraso leve en la osificación fetal y en la ganancia de peso materna. En estudios peri y post natales en ratas se observaron retrasos leves en el desarrollo físico y de los reflejos, bajo un tratamiento de 50 mg/kg/día de azitromicina y dosis superiores.

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido:*
Hidrogenofosfato de calcio
Almidón pregelatinizado (almidón de maíz)
Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato sódico
Estearato de magnesio

*Recubrimiento:*
Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Triacetina

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Azitromicina Aurovitas comprimidos recubiertos con película está disponible en blíster transparente de PVC-Aluminio, conteniendo 2, 3, 4, 6 y 12 y 24 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 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

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

España

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

81.428

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

Fecha de la primera autorización: 01/marzo/2017
Fecha de la última renovación: 13/julio/2021

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2022

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/)



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios