

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Aristogen 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película 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 recubiertos con película, biconvexos, oblongos, de color blanco, de 6,6 mm por 17,1 mm, con la inscripción "500" en relieve en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Azitromicina está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver sección 5.1):

- Infecciones de gravedad leve a moderada de las vías respiratorias inferiores, como bronquitis y neumonía adquirida en la comunidad.
- Infecciones de gravedad leve a moderada de la piel y tejidos blandos, p.ej. foliculitis, celulitis, y erisipelas.
- Otitis media aguda.
- Infecciones del tracto respiratorio superior incluídas sinusitis, faringitis/amigdalitis.
- Infecciones genitales no complicadas debidas a *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* (no cepas multirresistentes, y sólo en combinación con otro agente eficaz).

Se debe tener en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

La duración del tratamiento para cada una de las enfermedades infecciosas se estipula a continuación.

*Adultos, población pediátrica de más de 45 kg de peso*

Para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, infecciones de la piel y tejidos blandos y otitis media aguda, la dosis total de azitromicina es de 1.500 mg, administrados en 500 mg al día, durante tres días consecutivos (2 comprimidos recubiertos con película de azitromicina de 250 mg o 1 comprimido recubierto con película de azitromicina de 500 mg). Alternativamente, la dosis puede también ser administrada durante un periodo de 5 días con una toma de 500 mg (2 comprimidos recubiertos con película de 250 mg de azitromicina) el primer día y después 250 mg una vez al día (1 comprimido recubierto con película de 250 mg de azitromicina).

Azitromicina 500 mg comprimidos recubiertos con película no puede dividirse en dosis iguales.

Si se utiliza terapia alternativa durante cinco días, el paciente debe tomar la dosis de 250 mg comprimidos recubiertos con película de azitromicina.

En infecciones no complicadas por *Chlamydia trachomatis* la dosis es de 1.000 mg como una única dosis oral.

Para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual causadas por *Neisseria gonorrhoea* la dosis recomendada es de 1.000 mg ó 2.000 mg de azitromicina en combinación con 250 mg ó 500 mg de ceftriaxona de acuerdo con las recomendaciones oficiales de orientación terapéutica.

En pacientes alérgicos a la penicilina y/o cefalosporinas, se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

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

Los comprimidos recubiertos con película no están indicados para estos pacientes. Pueden utilizarse otras formas farmacéuticas de azitromicina, p.ej. suspensiones.

#### *Pacientes de edad avanzada*

En los pacientes de edad avanzada se utiliza la misma dosis que la recomendada para los pacientes adultos. Dado que los pacientes de edad avanzada pueden tener afecciones cardíacas proarrítmicas, se recomienda tener especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmias cardíacas 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 (tasa de filtración glomerular [GFR] 10-80 ml/min) (ver sección 4.4). Se debe tener precaución cuando se administre azitromicina a pacientes con insuficiencia renal grave (GFR < 10 ml/min) (ver sección 4.4 y sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B) (ver secciones 4.4 y 5.2).

### Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película deben administrarse como una dosis única diaria.

Los comprimidos recubiertos con película deben tragarse enteros con agua y no deben masticarse ni triturarse.

Los comprimidos recubiertos con película pueden tomarse con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a azitromicina, 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**

Azitromicina no es la primera elección para el tratamiento empírico de infecciones en zonas donde la prevalencia de cepas resistentes es del 10% o superior (ver sección 5.1).

#### Reacciones alérgicas

Se han comunicado reacciones alérgicas graves, tales como edema angioneurótico y anafilaxia (raramente mortal), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y reacciones

dermatológicas graves como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)(mortal en raras ocasiones). Algunas de estas reacciones con azitromicina han provocado síntomas recurrentes y han precisado más tiempo de observación y tratamiento.

Ante los primeros signos de una reacción alérgica, debe discontinuarse inmediatamente el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia de emergencia apropiada. Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez discontinuado el tratamiento sintomático.

#### Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Con azitromicina, se han notificado casos de función hepática anormal, hepatitis, ictericia colestásica, necrosis hepática y hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida (ver sección 4.8). Algunos pacientes pueden que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

En caso de signos y síntomas de disfunción hepática, como astenia de rápida evolución asociada a ictericia, orina oscura, tendencia a hemorragias o encefalopatía hepática, deben realizarse inmediatamente pruebas/investigaciones de la función hepática.

La administración de azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática.

#### Estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPI)

Tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento dentro de los primeros 42 días de vida), se ha notificado estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPI). Se debe informar a los padres y cuidadores para que se pongan en contacto con su médico si se producen vómitos o irritabilidad con la alimentación.

#### Alcaloides ergóticos y azitromicina

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 azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad teórica de desarrollo de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente azitromicina y ergotamina (ver sección 4.5).

#### Insuficiencia renal

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min), en estos pacientes se observó un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina (ver sección 5.2).

#### Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con macrólidos, incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación en la repolarización cardíaca y del intervalo QT, lo que conlleva un riesgo de desarrollar arritmias cardíacas y torsades de pointes (ver sección 4.8). Por tanto, dado que las siguientes situaciones pueden conducir a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsades de pointes) como parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes:

- Con prolongación congénita o documentada del intervalo QT.
- Que estén recibiendo tratamiento con otros principios activos que prolonguen el intervalo QT, como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida y terfenadina (ver sección 4.5); agentes antipsicóticos como pimozida; antidepresivos como citalopram; y fluoroquinolonas como moxifloxacino y levofloxacino.
- Con alteraciones electrolíticas, especialmente en casos de hipocalcemia e hipomagnesemia.
- Con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.
- Mujeres y pacientes de edad avanzada con proarritmias existentes.

### Infecciones graves

Este medicamento no es adecuado para el tratamiento de infecciones graves en las que se necesita rápidamente una concentración elevada del antibiótico en la sangre.

### Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar desde diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con antibióticos puede alterar la flora intestinal normal, lo que puede provocar el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

Las cepas de *Clostridium difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas provocan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y requerir una colectomía.

Por tanto, 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 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Debe considerarse la interrupción de la terapia con azitromicina y la administración de un tratamiento específico para *C. difficile*.

### Colitis pseudomembranosa

Se han descrito casos de colitis pseudomembranosa después del uso de antibióticos macrólidos. Este diagnóstico se debe considerar en pacientes que sufran diarrea después del inicio del tratamiento o en las 3 semanas siguientes al tratamiento con azitromicina. En caso de colitis pseudomembranosa inducida por azitromicina, el uso de anti-peristálticos está contraindicado (ver sección 4.8).

### Sobreinfecciones

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de signos de sobreinfección por organismos no sensibles, incluyendo los hongos. El desarrollo de sobreinfección puede requerir la interrupción del tratamiento con azitromicina y el inicio de medidas adecuadas.

### Resistencia cruzada

Debido a la resistencia cruzada existente entre macrólidos con las cepas Gram-positivas resistentes a la eritromicina y la mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina, azitromicina no debe tomarse en estos casos. Es importante tener en consideración la evolución de los patrones de sensibilidad a la azitromicina y a otros antibióticos.

### 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).

### 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.

### 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.

### Sinusitis

Con frecuencia azitromicina no constituye el tratamiento de primera elección para la sinusitis.

### Otitis media aguda

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

#### Heridas por 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*.

#### Trastornos neurológicos y psiquiátricos

Azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos neurológicos o psiquiátricos.

#### Este medicamento contiene sodio

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

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

#### Antiácidos

Cuando se estudió el efecto de la administración simultánea de antiácidos sobre la farmacocinética de azitromicina no se observó ningún efecto en la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones séricas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. En pacientes que reciben azitromicina y antiácidos, los medicamentos no deben tomarse simultáneamente. La azitromicina debe tomarse al menos 1 hora antes o 2 horas después del antiácido.

En un estudio farmacocinético en el que se investigaron los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada 2 horas antes de azitromicina, no se observó ninguna alteración de la farmacocinética de azitromicina. Por tanto, la cimetidina puede tomarse concomitantemente con azitromicina.

#### 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 (Dideoxinosina)

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

#### Digoxina y colchicina (sustratos P-gp)

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas de digoxina. Es necesaria la vigilancia clínica y los niveles séricos, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

#### Derivados ergotamínicos

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

#### Zidovudina

Dosis únicas de 1.000 mg y dosis múltiples de 1.200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónico.

Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

#### Citocromo P450

Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. No parece que haya interacciones farmacocinéticas como las observadas para la eritromicina y otros macrólidos. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromo-metabolito no ocurren con azitromicina.

Aunque azitromicina no parece inhibir la enzima CYP3A4, se recomienda precaución al combinar el medicamento con quinidina, ciclosporina, cisaprida, astemizol, terfenadina, derivados ergotámicos, pimozida u otros medicamentos con un índice terapéutico estrecho metabolizados predominantemente por CYP3A4.

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 sobre interacciones con astemizol y alfentanilo. Se recomienda precaución cuando se utilicen conjuntamente con azitromicina debido a que se ha descrito una potenciación en el efecto de los mismos en el uso concomitante 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 HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se han notificados casos postcomercialización de rabdomiolisis en pacientes que reciben 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.

#### 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 convenientemente.

#### 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 torsade de pointes.

#### 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 cuando se utilice azitromicina en pacientes tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.

#### 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  $C_{max}$  (18%) de la azitromicina.

#### Indinavir

La administración conjunta de una dosis única de 1.200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado 3 veces al día durante 5 días.

#### Metilprednisolona

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

#### Midazolam

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

#### 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.

Se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente azitromicina y terfenadina.

#### Teofilina

En estudios en voluntarios sanos no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante. Dado que se han descrito interacciones de otros macrólidos con teofilina, se aconseja mayor atención ante signos que indiquen un aumento de los niveles de teofilina.

#### Triazolam

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

#### Trimetoprima/sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1.200 mg de azitromicina en el día 7 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 que prolongan el intervalo QT

Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.4).

#### Otros antibióticos

Debe prestarse atención a una posible resistencia paralela entre azitromicina y antibióticos macrólidos (p. ej. eritromicina), así como lincomicina y clindamicina. Por tanto, no se recomienda la administración simultánea de varios preparados de este grupo de medicamentos.

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

#### Embarazo

No se dispone de estudios adecuados del uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal muestran que azitromicina pasa a través de la placenta, pero no se han observado efectos teratogénicos. No se ha confirmado la seguridad del uso del principio activo azitromicina durante el embarazo. Por tanto, azitromicina sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio supera al riesgo.

#### Lactancia

Se ha notificado que azitromicina se excreta a través de la 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 observaron efectos adversos graves de la azitromicina en lactantes.

Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con azitromicina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer. Entre otras cosas, puede producirse sensibilización e irritación de la flora intestinal y colonización fúngica en el lactante.

#### Fertilidad

En estudios de fertilidad realizados en ratas, se ha observado una reducción en la tasa de embarazos tras la administración de azitromicina. Se desconoce la relevancia clínica en humanos de estos hallazgos.

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

De acuerdo con la experiencia previa, azitromicina generalmente no tiene efectos sobre la capacidad de concentración y reacción. Sin embargo, la aparición de efectos adversos (ver sección 4.8) puede alterar la capacidad de reacción y perjudicar sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

La siguiente sección enumera las reacciones adversas identificadas a través de la experiencia en ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización por clasificación por órganos y sistemas. Las reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva.

La agrupación de frecuencias se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan por orden de gravedad decreciente.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis, candidiasis oral		Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		Trombocitopenia, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad		Reacción anafiláctica grave (a veces potencialmente mortal) (por ejemplo, shock anafiláctico) (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia		
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo, insomnio	Agitación	Agresividad, ansiedad, delirio, alucinación
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Mareo, somnolencia, disgeusia, parestesia		Síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia grave (ver sección 4.4)

Trastornos oculares			Alteraciones de la visión		
Trastornos del oído y del laberinto			Trastorno del oído, vértigo		Alteración de la audición, incluyendo sordera y/o acúfenos
Trastornos cardiacos			Palpitaciones		Torsade de pointes (ver sección 4.4), arritmia incluyendo taquicardia ventricular (ver sección 4.4), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares			Sofocos		Hipotonía
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, epistaxis		

Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómitos, dolor abdominal, náuseas	Gastritis, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, disfagia, distensión abdominal, boca seca, eructos, úlceras bucales, hipersecreción salival, heces blandas		Pancreatitis, decoloración de la lengua
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis	Función hepática anormal, ictericia, colestásica	Insuficiencia hepática que raramente dieron lugar a la muerte del paciente (ver sección 4.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo			Erupción, prurito, urticaria, dermatitis, sequedad de piel, hiperhidrosis	Reacción de fotosensibilidad, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)  Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), (ver sección 4.4)	Síndrome de Stevens- Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		Artralgia
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal		Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial

Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema, astenia, malestar, fatiga, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico		
Exploraciones complementarias		Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre, basófilos elevados, monocitos elevados, neutrófilos elevados	Aspartato aminotransferasa elevado, alanina aminotransferasa elevado, bilirrubina en sangre elevado, urea y creatinina elevadas en sangre, potasio anormal en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada, plaquetas aumentadas, hematocrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal		
Lesiones traumáticas, Intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Complicación postintervención		

Reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con la profilaxis y el tratamiento con *Mycobacterium Avium Complex*, basadas en la experiencia de los ensayos clínicos y en la vigilancia

postcomercialización. Estas reacciones adversas difieren de las notificadas con las formulaciones de liberación inmediata o de liberación prolongada, ya sea en el tipo o en la frecuencia:

	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, cefalea, Parestesia, disgeusia	Hipoestesia
Trastornos oculares		Deficiencia visual	
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera	Dificultades auditivas, acúfenos
Trastornos cardíacos			Palpitaciones
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, molestias abdominales, heces blandas		
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito	Síndrome de Stevens-Johnson, reacción de fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Astenia, malestar

#### 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, web: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9 Sobredosis**

Las reacciones adversas a dosis que excedían las recomendadas fueron muy similares a las de las dosis normales.

#### Síntomas

Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida reversible de la audición, náusea intensa, vómitos y diarrea.

#### Tratamiento

En caso de sobredosis está indicada la administración de carbón activado, medidas generales sintomáticas y medidas de soporte general de las funciones vitales cuando sea necesario.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico; macrólidos.  
Código ATC: J01FA10.

Azitromicina es un antibiótico macrólido perteneciente al grupo de los azálidos.

La molécula se construye añadiendo un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de la eritromicina A. El nombre químico de azitromicina es 9-deoxi-9a-aza-9a-metilo-9a-homo-eritromicina A. El peso molecular es 749,0 g/mol.

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de azitromicina se basa en la supresión de la síntesis proteica bacteriana por unión a la subunidad 50S, lo que evita la translocación de péptidos.

Azitromicina se une al ARN 23S de la subunidad ribosómica 50S. Bloquea la síntesis de proteínas mediante la inhibición del paso de transpeptidación/translocación de la síntesis de proteínas y mediante la inhibición de la formación de la subunidad ribosomal 50S.

#### Mecanismo de resistencia

La resistencia a la azitromicina puede ser inherente o adquirida. 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 (eflujo).

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

*S. pneumoniae* sensibles a penicilina son generalmente más sensibles a azitromicina que las cepas con resistencia a penicilina de *S. pneumoniae*. *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) son generalmente menos sensibles a azitromicina que *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM).

La aparición de resistencia relevante tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* ocurre con un incremento  $\leq 1$  dilución en la CMI frente a *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *Enterobacteriaceae* tras 9 pases subletales de la sustancia activa y tras un incremento de 3 diluciones frente a *S. aureus* mientras que el desarrollo de resistencia *in vitro* debido a mutaciones es raro.

#### Puntos de corte

Los puntos de corte de sensibilidad del EUCAST (Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos) para la azitromicina, basados en la determinación de la CMI (Concentración Mínima Inhibitoria), se enumeran en la siguiente tabla:

EUCAST puntos de corte (Version 13.0, 2023):

Patógenos	sensible [mg/l]	resistente [mg/l]
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 2^a$	$>2^a$
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C and G	$\leq 0.25^b$	$>0.25^b$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0.25^c$	$>0.25^c$
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nota <sup>d</sup>	Nota <sup>d</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0.25^e$	$>0.25^e$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Nota <sup>f</sup>	Nota <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Eritromicina puede utilizarse para detectar la resistencia a los macrólidos en los estafilococos. Las cepas clasificadas como susceptibles pueden notificarse como susceptibles a azitromicina. Las cepas clasificadas como resistentes deben someterse a pruebas de sensibilidad a agentes individuales o notificarse como resistentes.

<sup>b</sup> Eritromicina puede utilizarse para detectar la resistencia a los macrólidos en los *Streptococcus* de los grupos A, B, C y G. Las cepas clasificadas como susceptibles pueden notificarse como susceptibles a azitromicina. Las cepas clasificadas como resistentes deben someterse a pruebas de sensibilidad a agentes individuales o notificarse como resistentes.

<sup>c</sup> Eritromicina puede utilizarse para detectar la resistencia a macrólidos en *Streptococcus pneumoniae*. Las cepas clasificadas como susceptibles pueden notificarse como susceptibles a la azitromicina. Las cepas clasificadas como resistentes deben someterse a pruebas de sensibilidad a agentes individuales o notificarse como resistentes.

<sup>d</sup> Las pruebas clínicas de la eficacia de los macrólidos en las infecciones respiratorias por *H. influenzae* son contradictorias debido a las altas tasas de curación espontánea. En caso de que sea necesario probar algún macrólido frente a esta especie, deben utilizarse los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) para detectar cepas con resistencia adquirida. El ECOFF para la azitromicina es de 4 mg/l.

<sup>e</sup> Eritromicina puede utilizarse para detectar la resistencia a los macrólidos en *Moraxella catarrhalis*. Las cepas clasificadas como susceptibles pueden notificarse como susceptibles a azitromicina. Las cepas clasificadas como resistentes deben someterse a pruebas de susceptibilidad a agentes individuales o notificarse como resistentes.

<sup>f</sup> Azitromicina se utiliza siempre junto con otro agente eficaz. Para las pruebas destinadas a detectar mecanismos de resistencia adquirida, el ECOFF es de 1 mg/l.

### Susceptibilidad

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 la opinión de un experto si la prevalencia local de resistencia es tal que se cuestione la utilidad del uso del agente en, al menos, algunos tipos de infecciones.

Azitromicina muestra resistencia cruzada con cepas de gram-positivos resistentes a eritromicina. Como ya se ha mencionado, algunos cambios ribosómicos determinan la resistencia cruzada con otras clases de antibióticos cuyos sitios de unión ribosómica se solapan con los macrólidos: lincosaminas (incluida la clindamicina) y estreptogramina B (que incluye, por ejemplo, la quinupristina, un componente de la quinupristina/dalfopristina). Se ha observado una disminución de la sensibilidad a los macrólidos, sobre todo en *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, y también en *Streptococcus viridans* y *Streptococcus agalactiae*.

Especies en las 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.

### Espectro antibacteriano de azitromicina

#### **Especies frecuentemente sensibles**

##### Microorganismos aerobios Gram-positivos

*Mycobacterium avium*<sup>a</sup>

*Streptococcus pyogenes*

##### Microorganismos aerobios Gram-negativos

*Haemophilus influenzae*<sup>b</sup>

*Legionella pneumophila*<sup>a</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoeae*

##### Otros microorganismos

*Chlamydia trachomatis*<sup>a</sup>

*Chlamydophila pneumoniae*<sup>a</sup>

*Mycoplasma pneumoniae*<sup>a</sup>

#### **Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema en su uso**

<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (Meticilina-sensible) <i>Staphylococcus aureus</i> (Meticilina-resistente) <sup>c</sup> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>d</sup>
<b><u>Especies intrínsecamente resistentes</u></b> <u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<sup>a</sup> No se disponía de datos actuales cuando se publicaron las tablas. En la literatura primaria, se supone que los trabajos estándar y las recomendaciones terapéuticas son sensibles.

<sup>b</sup> La susceptibilidad natural de la mayoría de las cepas se sitúa en el rango intermedio.

<sup>c</sup> La tasa de resistencia es superior al 50% en al menos una región.

<sup>d</sup> En las cepas de enfermedades invasivas, la tasa de resistencia es inferior al 10 %.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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

### Distribución

Azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares de azitromicina considerablemente superiores en los tejidos (hasta 50 veces) 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). La concentración máxima media observada ( $C_{\text{máx}}$ ) tras una dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0,4 µg/ml, 2-3 horas después de la administración. Con la dosis recomendada no se produce acumulación en el suero/plasma. Sí se produce acumulación en los tejidos, donde los niveles son mucho más altos que en el suero/plasma. Tres días después de la administración de 500 mg como dosis única o en dosis divididas se encuentran 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, amígdala y suero respectivamente.

Las concentraciones máximas medias medidas en leucocitos periféricos son superiores a la CMI90 de los patógenos más comunes.

En estudios experimentales *in vitro* y *in vivo*, azitromicina se acumula en los fagocitos; la liberación se promueve por fagocitosis activa. En modelos animales, este proceso parece contribuir a la acumulación tisular de la azitromicina.

La unión a proteínas plasmáticas de azitromicina en el suero es variable y oscila del 52 % a 0,05 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), se observaron siempre valores de AUC más elevados (29 %) tras un ciclo de 5 días que en voluntarios más jóvenes (< 45 años).

Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes; por lo que no se recomienda un ajuste de la 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 µg/ml de azitromicina en la bilis humana junto con otros 10 metabolitos (formados por N- y O- desmetilación, por hidroxilación de los anillos de desoxamina y del anillo de glucosa, o por hidrólisis del conjugado cladinosa), 2 días después de un tratamiento de 5 días. Una comparación de los métodos de HPLC y determinación microbiológica sugiere que los metabolitos no tienen un papel importante en la actividad microbiológica de azitromicina.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

Después de una dosis oral única de azitromicina de 1 g, la  $C_{max}$  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 ( $GFR > 80$  ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave ( $GFR < 10$  ml/min), la  $C_{max}$  media y el  $AUC_{0-120}$  aumentaron en un 61% y un 35% respectivamente en comparación con los valores normales.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, no hay evidencias de un cambio marcado en la farmacocinética sérica de azitromicina en comparación con la función hepática normal. En estos pacientes, la recuperación urinaria de azitromicina parece aumentar tal vez para compensar la reducción del aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave.

#### Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de azitromicina en varones de edad avanzada fue similar a la de adultos jóvenes; aunque en mujeres de edad avanzada se observaron picos de concentración mayores (incremento de un 30-50%), no se produjo acumulación significativa.

#### Población pediátrica

La farmacocinética se ha estudiado en niños de 4 meses a 15 años que tomaron cápsulas, gránulos o suspensión. La  $C_{max}$  alcanzada en el día 3 de un tratamiento con 10 mg/kg el día 1 seguido de 5 mg/kg en los días 2 a 5, fue ligeramente inferior a la de los adultos con 224 µg/l en niños de 0,6 a 5 años y después de 3 días y de 383 µg/ml en los de edades entre 6 y 15 años. La  $t_{1/2}$  a las 36 h en los niños mayores estuvo dentro del rango esperado en adultos.

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

Tras dosis múltiples de azitromicina se ha observado fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) en varios tejidos (por ejemplo, ojos, ganglios raquídeos dorsales, hígado, vesícula biliar, riñones, bazo y/o páncreas) de ratones, ratas y perros. Se ha observado fosfolipidosis en un grado similar en los tejidos de ratas y perros recién nacidos. El efecto fue reversible tras el cese del tratamiento con azitromicina. El significado de este hecho, en animales y humanos, es desconocido.

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, ya que el fármaco está indicado únicamente para el tratamiento a corto plazo y no se observaron signos indicativos de actividad carcinogénica.

#### Potencial mutagénico

No hay evidencia de un potencial para mutaciones genéticas y cromosómicas en modelos *in vivo* y *in vitro*.

#### Toxicidad para la reproducción

No se han observado efectos teratogénicos en estudios de embriotoxicidad en ratas después de administración oral de azitromicina. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día produjeron ligeros retrasos en la osificación fetal y en el aumento de peso de la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se han observado ligeros retrasos después de la administración de 50 mg/kg/día de azitromicina y dosis superiores (retrasos en el desarrollo físico y en el comportamiento reflejo).

En estudios neonatales, las ratas y los perros no mostraron mayor sensibilidad a azitromicina que los animales adultos de las especies respectivas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Hidrógeno fosfato de calcio (E341)

Almidón de maíz pregelatinizado

Croscarmelosa sódica

Laurilsulfato de sodio

Estearato de magnesio (E572)

#### Material de recubrimiento:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Azitromicina Aristogen 500 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en blísteres de PVC/Aluminio.

Este producto se presenta en envases conteniendo 2, 3, 6 ó 30 comprimidos recubiertos con película.

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 haya estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Straße 8–10  
13435 Berlín  
Alemania

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

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

Abril 2023

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

Marzo 2023

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