

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina SUN 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película de color blanco a casi blanco, de forma ovalada, planos por una cara y por la otra marcados con “A” y “500” a cada lado de la ranura.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Azitromicina está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Sinusitis bacteriana aguda
- Otitis media aguda
- Faringoamigdalitis
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica
- Neumonía adquirida de la comunidad de leve a moderadamente grave
- Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada
- Uretritis (gonocócica y no gonocócica) y cervicitis
- Chancroide

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso, la gravedad de la infección y del lugar de la infección, y de la sensibilidad del microorganismo.

La duración del tratamiento en cada una de las enfermedades infecciosas se detalla a continuación. Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

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

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

En uretritis y cervicitis no complicadas, la dosis es de 1.000 mg como dosis única oral. En caso de infección por *Neisseria gonorrhoea*, la dosis recomendada es 1.000 mg en combinación con ceftriaxona (250 mg)

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

En Chancroide, la dosis es de 1.000 mg como dosis única oral.

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

Los comprimidos no están indicados para este grupo de pacientes. Se pueden usar otras formas farmacéuticas de azitromicina.

#### Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes arritmogénicos por lo que se recomienda una precaución particular debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 4.4)

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

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

#### Forma de administración

Vía oral

Los comprimidos deben ser ingeridos enteros con agua, y se pueden tomar con o sin comida.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina o cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido, así como a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

#### Reacciones alérgicas

Al igual que con eritromicina y otros antibióticos macrólidos, raramente se han notificado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales) y reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Si ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

#### Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de azitromicina 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 que supone

una amenaza para la vida (ver sección 4.8.). Algunos pacientes puede que hayan padecido anteriormente enfermedades hepáticas o puede que estén en tratamiento con otros medicamentos hepatotóxicos.

En caso de signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática, deben realizarse inmediatamente análisis/pruebas de la función hepática. El tratamiento con azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

#### Derivados ergotamínicos

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

#### Sobreinfección

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

#### Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

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

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

#### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80ml/min) no es necesario un reajuste posológico. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) dado que la exposición sistémica puede estar aumentada (se ha observado un aumento del 33%) (ver sección 5.2).

#### Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con antibióticos macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y *torsade de pointes* (ver sección 4.8). Por lo tanto, debido a que las situaciones siguientes pueden producir un aumento de riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo *torsade de pointes*) lo que puede producir parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada) tales como pacientes:

- Con prolongación del intervalo QT congénito o confirmado.
- Que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida y terfenadina; agentes antipsicóticos (como pimozida);

antidepresivos como citalopram; y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina.

- Con alteraciones electrolíticas, particularmente en casos de hipopotasemia o hipomagnesemia.
- Con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

#### Miastenia gravis

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

#### **Se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:**

Este medicamento no es adecuado para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina para la prevención o tratamiento de infección por el Complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en niños.

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

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

##### *Antiácidos*

Cuando se estudia el efecto de la administración simultánea de antiácido sobre la farmacocinética de azitromicina, no se ha observado un cambio en la biodisponibilidad global, aunque los picos de concentraciones de azitromicina medidos en el plasma se redujeron aproximadamente un 25%. Los pacientes en tratamiento con azitromicina por vía oral y antiácidos no deben tomar dichos medicamentos simultáneamente.

##### *Cetirizina*

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

##### *Didanosina*

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

##### *Digoxina y colchicina*

Se ha notificado que la administración conjunta de antibióticos macrólidos, incluyendo la 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 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

posiblemente de los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

#### *Zidovudina*

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria zidovudina o de su metabolito glucuronido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares periféricas. La relevancia clínica de este hallazgo no está clara, pero podría ser beneficioso para los pacientes.

#### Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, antipalúdicos/aminoquinolinas (p. ej. hidroxiclороquina y cloroquina) y algunos antiinfecciosos, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver sección 4.4).

#### Citocromo P450

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

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

#### *Derivados Ergotamínicos*

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

#### *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). No obstante, en la experiencia postcomercialización se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes que recibieron azitromicina conjuntamente 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 sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con azitromicina

#### *Anticoagulantes orales tipo cumarínicos*

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han 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 que reciben anticoagulantes orales tipo cumarínico.

#### *Ciclosporina*

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

#### *Efavirenz*

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

#### *Fluconazol*

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

#### *Indinavir*

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

#### *Metilprednisolona*

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

#### *Midazolam*

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

#### *Nelfinavir*

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

#### *Rifabutina*

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

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina (ver sección 4.8)

#### *Sildenafil*

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

#### *Terfenadina*

En estudios de farmacocinética no se han encontrado pruebas de que exista una interacción entre azitromicina y terfenadina.

Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse por completo; sin embargo, no existen pruebas específicas de que dicha interacción haya ocurrido. Se recomienda tener precaución cuando se administren conjuntamente.

#### *Teofilina*

En estudios en voluntarios sanos no se ha observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

#### *Triazolam*

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

#### *Trimetoprima-sulfametoxazol*

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

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

### Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad para la reproducción realizados en animales muestran que se produce el paso a través de la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos. No se ha confirmado la seguridad de azitromicina respecto al uso del principio activo durante el embarazo. Por consiguiente azitromicina sólo deberá administrarse durante el embarazo si el beneficio compensa el riesgo.

### Lactancia

La limitada información disponible en la literatura médica publicada indica que la azitromicina está presente en la leche humana a una dosis diaria media máxima estimada de 0,1 a 0,7 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos graves de la azitromicina en lactantes.

La decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con azitromicina debe realizarse teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

### Fertilidad

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

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

La influencia de Azitromicina SUN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8. Reacciones adversas

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos y la vigilancia postcomercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo al sistema de clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, <i>infección vaginal</i> , neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastornos respiratorios, rinitis, candidiasis oral		Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema Linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		<i>Trombocitopenia</i> anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad		<i>Reacción Anafiláctica</i> (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			<i>Anorexia</i>		
Trastornos psiquiátricos			<i>Nerviosismo</i> , insomnio	<i>Agitación</i>	<i>Agresividad</i> , <i>ansiedad</i> , delirio alucinación
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	<i>Mareo</i> , <i>Somnolencia</i> , <i>disgeusia</i> , <i>parestesia</i>		Síncope convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia,

					parosmia, miastenia gravis (ver sección 4.4)
<b>Trastornos oculares</b>			Alteración visual		
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			<i>Sordera,</i> trastorno del oído, <i>vértigo</i>		<i>Alteración de la audición,</i> <i>incluyendo sordera,</i> <i>acufenos</i>
<b>Trastornos Cardiacos</b>			<i>Palpitaciones</i>		<i>Torsade de pointes</i> (ver sección 4.4), <i>arritmia</i> (ver sección 4.4) <i>incluyendo</i> <i>taquicardia</i> <i>ventricular</i> <i>prolongación del</i> <i>intervalo QT en el</i> <i>EKG</i> (versección 4.4)
<b>Trastornos vasculares</b>			Sofocos		<i>Hipotensión</i>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Disnea, epistaxis		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<i>Diarrea</i>	<i>Vómitos,</i> dolor abdominal, náuseas	<i>Estreñimiento,</i> disfagia, flatulencia, <i>dispepsia,</i> gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar	Discromía dental	<i>Pancreatitis,</i> <i>Cambio de color de</i> <i>la lengua</i>
Trastornos hepatobiliares				Función hepática anormal, <i>ictericia colestática</i>	<i>Insuficiencia</i> <i>hepática que</i> <i>raramente ha</i> <i>resultado mortal</i> (ver sección 4.4) <i>hepatitis fulminante</i> <i>necrosis hepática</i>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			<i>Erupción,</i> <i>prurito,</i> <i>urticaria,</i> dermatitis, piel seca, hiperhidrosis	<i>Reacciones de</i> <i>fotosensibilidad,</i> <i>reacción a fármaco</i> <i>con eosinofilia y</i> <i>síntomas sistémicos</i> ( <i>DRESS</i> ),  pustulosis exantemática	<i>Síndrome de</i> <i>Stevens Johnson</i> ( <i>SJS</i> ), <i>necrólisis</i> <i>epidérmica tóxica</i> <i>NET</i> ), <i>eritema multiforme</i>

				generalizada aguda (PEGA)	
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Disuria, dolor renal		<i>Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial</i>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Metrorragia, trastorno testicular		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción</b>			<i>Edema, astenia, malestar general, fatiga, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico</i>		

<b>Exploraciones complementarias</b>		Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre, basófilos elevados, monocitos elevados, neutrófilos elevados	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sange, aumento de fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada, plaquetas aumentadas, hematocrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal		
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones</b>			Complicaciones post-intervención		

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

#### 4.9. Sobredosis

Las reacciones adversas 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 de audición reversible, náusea intensa, vómitos y diarrea.

*Tratamiento*

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos de uso sistémico; macrólidos; azitromicina.

Código ATC: J01 FA10

Azitromicina es el primero de una subclase de los antibióticos macrólidos conocidos como 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-metilo-9a-homo-eritromicina A.

#### *Mecanismo de acción*

Azitromicina se une al componente 23S del RNA ribosómico (RNAr) en la subunidad 50s del ribosoma. Bloquea la síntesis de las proteínas inhibiendo la etapa de transpeptidación/translocación de dicha síntesis proteica.

#### Mecanismo de resistencia

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

Los dos mecanismos de resistencia a macrólidos más frecuentemente encontrados, incluyendo azitromicina, son la modificación del lugar de acción (a menudo por metilación del 23S rRNA) y la bomba de 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.

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

Las cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina. Las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas sensibles a meticilina (MSSA).

La inducción de resistencias significativas en ambos modelos, *in vitro* e *in vivo*, es rara, siendo  $\leq 1$  el aumento de dilución en CMI para *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *Enterobacteriae*, después de nueve administraciones sub-letales de principio activo y tres aumentos de dilución para *S. aureus* el desarrollo de resistencias *in vitro* causadas por mutación es rara.

#### Puntos de corte

Los criterios de sensibilidad a azitromicina para patógenos bacterianos típicos basándose en la determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) según el EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, v 6.0 (01.01.2016)) se listan en la tabla que aparece a continuación:

CMI (mg/L)	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 1$	$>2$
<i>Streptococcus</i> spp (grupos A, B, C y G))	$\leq 0,25$	$>0,5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$>0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i> :	$\leq 0,125$	$>4$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$>0,5$

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por tanto es útil disponer de la información local sobre resistencias para ciertas especies y particularmente para el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe solicitar un informe de experto cuando el uso del medicamento en algunos tipos de infección sea cuestionable por causa del nivel de prevalencia de resistencia local.

Especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema: la prevalencia de resistencia es igual o mayor al 10% en al menos un país de la Unión Europea.

Tabla: Espectro antibacteriano de azitromicina

<b>Especies</b>	
<b>Especies frecuentemente sensibles</b>	
<b>Aerobios Gram-positivos</b>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> sensible a eritromicina	
sensible a penicilina	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Sensible a eritromicina	
<b>Aerobios Gram-negativos</b>	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Escherichia coli</i> -ECET	
<i>Escherichia coli</i> -ECEA	
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Legionella</i> spp.	
<i>Moraxella catarrhalis</i> Sensible a eritromicina sensibilidad intermedia a Eritromicina	
<i>Pasteurella multocida</i>	
<b>Anaerobios</b>	
<i>Fusobacterium nucleatum</i> .	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	
<i>Prevotella</i> spp.	
<i>Porphyromonas</i> spp.	
<i>Propionibacterium</i> spp.	
<b>Otros microorganismos</b>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Listeria</i> spp.	
Complejo <i>Mycobacterium avium</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</b>	
<b>Aerobios Gram-positivos</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible a Meticilina	
<i>Coagulasa-neg. staphylococci</i>	
Sensibles a Meticilina <sup>+</sup>	

<i>Streptococcus pneumoniae</i> Sensibilidad intermedia a Penicilina Resistente a Penicilina sensibilidad intermedia a Eritromicina	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Sensibilidad intermedia a Eritromicina	
Grupo <i>Streptococci viridans</i> Sensibilidad intermedia a Penicilina	
<b>Aerobios Gram-negativos</b>	
<i>Moraxella catarrhalis</i> Resistente a Eritromicina <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<b>Anaerobios</b>	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
<b>Organismos intrínsecamente resistentes</b>	
<b>Aerobios Gram-positivos</b>	
<i>Corynebacterium</i> spp.	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Resistente a Eritromicina Resistente a Penicilina y Eritromicina	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Resistente a Eritromicina	
Grupo <i>Streptococci viridans</i> Resistente a Penicilina Resistente a Eritromicina	
<b>Aerobios Gram-negativos</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<b>Anaerobios</b>	
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i>	

+ La resistencia es mayor del 50%

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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

### Distribución

Azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares considerablemente mayores de azitromicina (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada) que las concentraciones plasmáticas.

Esto indica que el fármaco se une ampliamente en los tejidos (volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 31 l/kg). El valor de la concentración máxima media observada en plasma ( $C_{max}$ ) después de una administración a dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0,4 microgramos/ml, 2-3 horas después de la administración. Con la dosificación recomendada no se produce acumulación plasmática/sérica. La acumulación se produce en los tejidos donde los niveles son mucho mayores que en el plasma/suero. Tres días después de la administración de 500 mg como dosis única o en dosis divididas, se hallan concentraciones de 1,3-4,8 microgramos/g, 0,6-2,3 microgramos/g, 2,0-2,8 microgramos/g y 0-0,3 microgramos/ml en el pulmón, próstata, amígdalas y plasma, respectivamente.

Los picos de concentraciones medias medidos en leucocitos periféricos, son mayores que el CIM90 de los patógenos más habituales.

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

#### *Biotransformación y eliminación*

La semivida de eliminación plasmática terminal sigue a continuación de la semivida de depleción tisular que es de 2 a 4 días

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

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

#### *Farmacocinética en poblaciones especiales*

##### *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 (tasa de filtración glomerular > 80 ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 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 (ver sección 4.2).

##### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, no hay evidencias de un cambio marcado en la farmacocinética sérica de azitromicina en comparación con la función hepática normal. En estos pacientes, la recuperación urinaria de azitromicina parece aumentar tal vez para compensar la reducción del aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave (ver sección 4.2).

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

En voluntarios de edad avanzada (> 65 años), siempre se observaron después de un tratamiento de 5 días valores de AUC superiores (29%) que en voluntarios jóvenes (< 45 años) Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes; por lo tanto, no se recomienda un reajuste posológico.

##### *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 de los días 2 a 5, fue ligeramente inferior a la de adultos con 224 µg/l en niños de 0.6 a 5 años y después de 3

días y de 383µg/ml en los de edades entre 6 y 15 años. La  $t_{1/2}$  a las 36h en los niños más mayores estuvo dentro del rango esperado en adultos (ver sección 4.2).

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios animales usando exposiciones 40 veces superiores a las que se alcanzan con dosis terapéuticas clínicas, se encontró que azitromicina causó fosfolipidosis reversible, pero como regla general no hubo consecuencias toxicológicas asociadas. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para humanos que reciban azitromicina siguiendo las recomendaciones.

Las investigaciones electrofisiológicas han demostrado que azitromicina prolonga el intervalo QT.

#### *Potencial carcinogénico*

No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico.

#### *Potencial mutagénico*

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

#### *Toxicidad para la reproducción*

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### *Componentes del comprimido:*

Hidroxipropilcelulosa  
Hidrogenofosfato de calcio anhidro  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Celulosa microcristalina  
Laurilsulfato de sodio  
Hidróxido de magnesio  
Estearato de magnesio  
Croscarmelosa sódica  
Hidroxipropilcelulosa (de baja sustitución)  
Sílice coloidal anhidra

#### *Componentes de la tinta de impresión:*

Hidroxipropilmetilcelulosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco (E553b)  
Triacetina (E-1518).

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Se presenta en blísteres de Aluminio/Aluminio – poliamida – PVC o en blísteres de de PVC-ACLAR/Aluminio.

Se presenta en envases que contienen 3 o 150 comprimidos (Envase clínico).

Puede que no estén comercializados todos los 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 las normativas locales.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.,  
Polarisavenue 87,  
2132JH Hoofddorp, Países Bajos

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

70190

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

Fecha de la primera autorización: Octubre de 2008

Fecha de renovación de la autorización: Octubre 2013

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

Marzo 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>