

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Combix 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Azitromicina Combix 500 mg comprimidos recubiertos con película:  
Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de azitromicina como 524,05 mg de dihidrato de azitromicina

#### **Excipientes con efecto conocido:**

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, oblongos, biconvexos, ranurados por una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Infecciones del tracto respiratorio inferior: bronquitis aguda y neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderada.
- Infecciones del tracto respiratorio superior: sinusitis, faringitis/amigdalitis.
- Otitis media aguda.
- 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 debe tener en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos.

Azitromicina no constituye la primera elección para el tratamiento empírico de estas infecciones en zonas donde la prevalencia de aislados resistentes es igual o superior al 10% (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

Para administración oral.

Azitromicina comprimidos debe administrarse como una dosis única diaria. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimento. La duración del tratamiento para cada una de las enfermedades infecciosas se estipula a continuación.

Adultos, pacientes de edad avanzada, niños y adolescentes de más de 45 kg de peso

La dosis total de azitromicina es de 1.500 mg, administrados en 500 mg al día, durante tres días consecutivos. Alternativamente, la misma dosis puede también ser administrada durante un periodo de 5 días con una toma de 500 mg el primer día y después 250 mg una vez al día.

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

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

#### Niños y adolescentes de menos de 45 kg de peso

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

#### Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada

#### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR 10-80 ml/min) (ver sección 4.4).

#### 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 sección 4.4).

### **4.3. Contraindicaciones**

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

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

#### Reacciones alérgicas

En casos raros se han comunicado reacciones alérgicas graves (excepcionalmente mortales), provocadas por azitromicina, tales como edema angioneurótico, anafilaxia y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Algunas de estas reacciones han resultado en síntomas recurrentes que han requerido un periodo más largo de observación y tratamiento.

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (GFR 10–80 ml/min). Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (GFR < 10 ml/min) dado que la exposición sistemática puede verse incrementada (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia hepática

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, su uso debe realizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante con fallo hepático que comprometió la vida con el uso de azitromicina (ver sección 4.8)

Algunos pacientes podían tener alguna enfermedad hepática pre-existente o podían haber tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

En caso de que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, como una astenia de desarrollo rápido asociada a ictericia, orina oscura tendencia a sangrado o encefalopatía hepática, deben realizarse controles de la función hepática inmediatamente. Si aparece disfunción hepática, debe interrumpirse el tratamiento con azitromicina.

### Alcaloides ergóticos y azitromicina

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

### Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con otros macrólidos se ha observado una prolongación en la repolarización cardíaca y del intervalo QT. No se puede descartar completamente un efecto similar con azitromicina en pacientes con riesgo incrementado de efectos cardíacos. Por lo tanto:

- No se debe usar azitromicina pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT documentada.
- No se debe usar azitromicina de manera concomitante con otros principios activos que prolonguen el intervalo QT como antiarrítmicos de clase IA y III, cisaprida y terfenadina. (ver sección 4.5).
- No se debe usar azitromicina en pacientes con alteraciones electrolíticas, en particular hipocalcemia o hipomagnesemia.
- No se debe usar azitromicina en pacientes con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca insuficiencia cardíaca grave.

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

Azitromicina comprimidos recubiertos con película no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves en las que se requiere alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas de forma rápida.

Como para otros macrólidos, se ha descrito una tasa de resistencia elevada (>30%) de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a azitromicina en algunos países europeos (ver sección 5.1). Este hecho debe tenerse en cuenta en el tratamiento de infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*.

El principal agente causante de infecciones de los tejidos blandos, *Staphylococcus aureus*, es con frecuencia resistente a azitromicina. Por lo tanto, se considera que antes de iniciar un tratamiento con azitromicina para tratar una infección de los tejidos blandos, es indispensable llevar a cabo un test de sensibilidad.

### 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.

### Quemaduras infectadas

Azitromicina no está indicada para el tratamiento de quemaduras infectadas.

### Enfermedades de transmisión sexual

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

### Sobreinfecciones

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

#### Enfermedades neurológicas o psiquiátricas

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

#### Colitis pseudomembranosa

Se han descrito casos de colitis pseudomembranosa después del uso de antibióticos macrólidos. Por tanto, se debe considerar este diagnóstico en pacientes que sufran diarrea después del inicio del tratamiento con azitromicina. En caso de colitis pseudomembranosa inducida por azitromicina, el uso de anti-peristálticos está contraindicado.

#### 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.

Debido a la resistencia cruzada existente entre macrólidos, en zonas con una elevada incidencia de resistencia a la eritromicina es importante tener en consideración la evolución de los patrones de sensibilidad a la azitromicina y a otros antibióticos (ver sección 5.1).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **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 los picos de concentración plasmática disminuyeron alrededor del 30%. Azitromicina debe administrarse al menos 1 hora antes o 2 horas después del antiácido.

#### Ergotamina

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).

#### Anticoagulantes orales cumarínicos

Se ha descrito un aumento del riesgo hemorrágico en relación al uso concomitante de azitromicina y warfarina o anticoagulantes orales cumarínicos. Por este motivo, el tiempo de protrombina debe monitorizarse con mayor frecuencia.

#### Digoxina y colchicina

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de 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 posiblemente de los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

#### Zidovudina

Dosis únicas de 1.000 mg y dosis múltiples de 1.200 mg o 600 mg de azitromicina afectaron sólo ligeramente la farmacocinética de zidovudina o de su metabolito glucurónido en los niveles plasmáticos y la excreción en la orina. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de circulación periférica. La relevancia clínica de este hallazgo no está clara, pero podría ser beneficioso para los pacientes.

#### Didanosina

La administración conjunta de dosis diarias de 1.200 mg de azitromicina y didanosina en 6 sujetos voluntarios de VIH positivos, no pareció afectar la farmacocinética de didanosina comparada con placebo.

#### Rifabutina

La administración concomitante de azitromicina y rifabutina podría tener efecto en las concentraciones séricas de ambos fármacos. Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado al uso de rifabutina, no se ha establecido una relación causal con la combinación de azitromicina.

#### Teofilina

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

#### CYP3A4 sustratos

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

#### Indinavir

La administración concomitante de una dosis única de 1.200 mg de azitromicina no tuvo ningún efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de indinavir administrando 800 mg tres veces al día durante 5 días.

#### Nelfinavir

La administración concomitante de azitromicina 1.200 mg y nelfinavir (750 mg 3 veces al día) resultó en una disminución media del 16% de la AUC de nelfinavir, un aumento de la AUC y Cmax de azitromicina en un 113% y 136%, respectivamente. No es necesario ajustar la dosis, pero deben controlarse los pacientes con respecto a los efectos secundarios conocidos de azitromicina

#### Ciclosporina

A pesar de que no se han realizado estudios clínicos y farmacocinéticos para valorar los posibles efectos de la administración conjunta de azitromicina y ciclosporina, se debe valorar cuidadosamente la situación terapéutica antes de administrar ambas sustancias de manera simultánea. Si la administración conjunta está justificada, deben controlarse cuidadosamente los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis en función de los mismos.

#### Terfenadina

En estudios de farmacocinética no se han encontrado pruebas de que exista una interacción entre azitromicina y terfenadina. Raramente 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 precaución cuando se administren conjuntamente azitromicina y terfenadina.

#### 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*.

Astemizol, triazolam, midazolam, alfentanilo

No se dispone de datos sobre interacciones con astemizol, triazolam, midazolam o 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

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

La azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT con potencial para inducir arritmias cardiacas, por ejemplo hidrocicloroquina

Azitromicina no debe utilizarse de forma concomitante con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (ver sección 4.4).

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal muestran que azitromicina pasa a través de la placenta. No se han observado efectos teratogénicos en estudios para la reproducción en ratas (ver sección 5.3). La seguridad de azitromicina no se ha confirmado con respecto al uso del fármaco durante el embarazo. Por tanto, azitromicina debe usarse durante el embarazo únicamente en casos que suponen una amenaza para la vida.

Lactancia

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

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

No se han realizado estudios que valoren el efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, la posibilidad de aparición de efectos indeseables como mareos y convulsiones debe tenerse en cuenta si se realizan estas tareas.

**4.8. Reacciones adversas**

Alrededor de un 13% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos mostraron alguna reacción adversa, siendo las más frecuentes de tipo gastrointestinal.

<i>Clasificación por órganos</i>	<i>Frecuentes</i> $\geq 1/100, < 1/10$	<i>Poco frecuentes</i> $\geq 1/1.000, \leq 1/100$	<i>Raras</i> $\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$	<i>Desconocidas</i>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Trombocitopenia, anemia hemolítica, en ensayos clínicos se han observado ocasionalmente episodios transitorios de leves reducciones en los recuentos neutrofilicos, para los cuales no se ha	

<i>Clasificación por órganos</i>	<i>Frecuentes</i> $\geq 1/100, < 1/10$	<i>Poco frecuentes</i> $\geq 1/1.000, \leq 1/100$	<i>Raras</i> $\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$	<i>Desconocidas</i>
			podido confirmar una relación causal con el tratamiento con azitromicina	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Agresividad, agitación, ansiedad, nerviosismo, despersonalización, en pacientes de edad avanzada puede aparecer delirio.	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo/vértigo, somnolencia, cefalea, convulsiones, alteraciones del sentido del gusto y el olfato.	Parestesia, síncope, astenia, insomnio, hiperactividad.	
<i>Trastornos oculares</i>				Alteraciones de la visión
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			Se ha informado que los antibióticos macrólidos pueden causar alteraciones en el oído. En algunos pacientes tratados con azitromicina, se ha notificado la aparición de pérdida de oído, sordera y pitidos en los oídos. Muchos de estos casos están relacionados con estudios experimentales en los que se administró azitromicina en dosis elevadas durante periodos de tiempo prolongados. Según la información de seguimiento de estos casos, la mayoría de estos problemas fueron reversibles.	
<i>Trastornos cardiacos</i>			Palpitaciones, arritmia incluyendo taquicardia ventricular. Existe un riesgo potencial de prolongación del intervalo QT y	Dolor en el pecho, edema (asociado con trastorno torácico)

<i>Clasificación por órganos</i>	<i>Frecuentes</i> $\geq 1/100, < 1/10$	<i>Poco frecuentes</i> $\geq 1/1.000, \leq 1/100$	<i>Raras</i> $\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$	<i>Desconocidas</i>
			torsade de pointes, en especial en pacientes susceptibles.	
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipotensión	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náusea/vómitos, diarrea, molestias abdominales (dolor/calambres)	Heces blandas, flatulencia, anorexia, trastornos digestivos	Estreñimiento, coloración de la lengua, pancreatitis, coloración de los dientes, colitis pseudomembranosa	Dispepsia, gastritis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Valores anormales en pruebas de la función hepática, hepatitis, ictericia colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática que raramente dieron lugar a la muerte del paciente	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Reacciones alérgicas incluyendo prurito y erupción cutánea	Reacciones alérgicas incluyendo edema angioneurótico, urticaria y fotosensibilidad; alteraciones cutáneas graves incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	Erupción maculopapular
<i>Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo</i>		Artralgia		
<i>Trastornos renales urinarios</i>			Nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Vaginitis		



<i>Clasificación por órganos</i>	<i>Frecuentes</i> $\geq 1/100, < 1/10$	<i>Poco frecuentes</i> $\geq 1/1.000, \leq 1/100$	<i>Raras</i> $\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$	<i>Desconocidas</i>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			Anafilaxis incluyendo edema (raramente mortal), fatiga, malestar, candidiasis	Dolor

En casos muy raros el aceite de soja puede provocar reacciones alérgicas.

#### 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 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.

#### 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

#### Resistencia (cruzada)

Por lo general, se ha informado de que la resistencia de diferentes especies bacterianas a antibióticos macrólidos son tres tipos de mecanismos asociados con la alteración de la diana, la modificación del antibiótico o alteración en el transporte del antibiótico (bombas de expulsión). Las bombas de expulsión en

estreptococo están codificadas por genes *mef* y dan lugar a un patrón de resistencia restringido a macrólidos (fenotipo M). La alteración de la diana depende de metilasas codificadas por genes *erm*.

Existe resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas para *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, *Enterococcus* spp y *Staphylococcus aureus*, incluido *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 a azitromicina para patógenos bacterianos típicos son:

EUCAST (2008):

- *Staphylococcus* spp.: sensible  $\leq 1$  mg/l y resistente  $>2$  mg/l
- *Haemophilus* spp.: sensible  $\leq 0,12$  mg/l y resistente  $> 4$  mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: sensible  $\leq 0,5$  mg/l y resistente  $> 5$  mg/l
- *Streptococcus* spp. incluyendo grupos A, B, C, G y *Streptococcus pneumoniae*: sensible  $\leq 0, 25$  mg/l y resistente  $> 0,5$  mg/l

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local sobre la misma, sobre todo en 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.

Patógenos para los que la resistencia puede ser un problema: la prevalencia de la resistencia es igual o mayor al 10% en al menos un país de la Unión Europea.

Tabla 1: espectro antibacteriano de azitromicina

<b>Microorganismos frecuentemente sensibles</b>	
<b>Aerobios Gram-positivos</b>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Sensibles a eritromicina	
Sensibles a penicilina	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Sensibles 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>	
Sensibles a eritromicina	
Intermedios con 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.	
<i>Mycobacterium avium</i> Complex	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<b>Microorganismos para los que la resistencia adquirida puede ser un problema</b>	
<b>Aerobios Gram-positivos</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible a meticilina	
Coagulase-neg. <i>staphylococci</i> Sensible a meticilina <sup>+</sup>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Intermedio con penicilina Resistente a penicilina Intermedio con eritromicina	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Intermedio con eritromicina	
Grupo <i>Streptococci viridans</i> Intermedio con penicilina	
<b>Aerobios Gram-negativos</b>	
<i>Moraxella catarrhalis</i> Resistente a eritromicina	
<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> SARM, SERM	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Resistente a eritromicina Resistente a penicilina & 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>	

<sup>+</sup> Resistencia superior al 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. La media de la concentración máxima observada ( $C_{max}$ ) después de una dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0.4  $\mu\text{g/ml}$ .

### Distribución

Tras la administración oral, azitromicina se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares considerablemente superiores de azitromicina (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada), lo que indica que el fármaco se une ampliamente a los tejidos (el volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 31 l/kg). Siguiendo la dosificación recomendada, no existe acumulación sérica/plasmática. La acumulación aparece en tejidos en los que los niveles son mucho más elevados que en suero o plasma. Las concentraciones en tejidos diana como pulmón, amígdala y próstata excedieron la CMI90 para los probables patógenos después de una dosis única de 500 mg.

En estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, azitromicina se acumula en fagocitos; la liberación se lleva a cabo mediante fagocitosis activa. En modelos animales este proceso parece contribuir a la acumulación de azitromicina en los tejidos.

La unión a proteínas plasmáticas de azitromicina es variable y oscila entre 52% a 0,005  $\mu\text{g/ml}$  y 18% a 0,5  $\mu\text{g/ml}$ .

### Metabolismo y excreción

La semivida de eliminación plasmática terminal sigue a la semivida de eliminación 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  $\mu\text{g/ml}$  azitromicina 2 días después de un tratamiento de 5 días en la bilis humana junto con otros 10 metabolitos (formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de los anillos de desosamina y de los anillos de aglicona, o por desdoblamiento del conjugado cladinosa). Las investigaciones sugieren que los metabolitos no interactúan con 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. No existen datos disponibles sobre el uso de azitromicina en casos de insuficiencia 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.

Después de 5 días de administración, siempre se observaron valores mayores de la AUC (29%) en voluntarios de edad avanzada ( $> 65$  años) que en los voluntarios jóvenes ( $< 45$  años). Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes, por lo que no se recomienda un ajuste de la dosis.

### *Lactantes, niños y adolescentes*

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  $\mu$ g/l en niños de 0,6 a 5 años y después de 3 días y de 383  $\mu$ g/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**

En estudios animales usando exposiciones 40 veces superiores a las que se alcanzan con dosis terapéuticas clínicas, se observó que azitromicina causó fosfolipidosis reversible, sin que ello tuviese consecuencias toxicológicas asociadas por regla general. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para humanos que reciben azitromicina siguiendo las recomendaciones.

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 tras la 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 la ganancia de peso de la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se han observado retrasos leves después de un tratamiento con 50 mg/kg/día o más de azitromicina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### *Excipientes del núcleo:*

Almidón de maíz pregelatinizado  
Crospovidona  
Hidrogeno fosfato de calcio anhidro  
Laurilsulfato sódico  
Estearato magnésico

#### *Excipientes del recubrimiento:*

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E-171)  
Lactosa monohidrato  
Gliceril triacetato

### **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 Combix 500 mg comprimidos se presenta en blisters de PVC/Aluminio.  
Este producto se presenta en envases conteniendo 3 ó 150 comprimidos (envase clínico).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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**

Laboratorios Combix, S.L.U.  
C/ Badajoz 2, Edificio 2  
28223- Pozuelo de Alarcon (Madrid)  
España

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

Azitromicina Combix 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG; N° Reg. 76718

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

Octubre 2012/Enero 2017.

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

Mayo 2023

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/>