

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Krka 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión oral contiene 40 mg de azitromicina (como azitromicina dihidrato).

#### Excipientes con efecto conocido

1 ml de suspensión oral contiene 773,24 mg de sacarosa, 1,47 mg de sodio y glucosa (trazas).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.

Polvo de color blanco o casi blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Azitromicina se debe administrar como una única dosis diaria. La duración del tratamiento para los diferentes procesos infecciosos se detalla a continuación.

##### Niños y adolescentes con peso corporal de 45 kg o superior, adultos y pacientes de edad avanzada

La dosis total es de 1.500 mg, que se deben administrar en forma de 500 mg al día durante tres días. De forma alternativa, la misma dosis total (1.500 mg) puede administrarse a lo largo de un período de 5 días, con una dosis de 500 mg el primer día seguida de 250 mg diarios del día 2 al 5.

En uretritis y cervicitis no complicadas causadas por *Chlamydia trachomatis*, la posología es de 1.000 mg en una única dosis administrada por vía oral.

### Niños y adolescentes con un peso corporal inferior a 45 kg

La dosis total a administrar en niños es de 30 mg/kg administrados en tomas de 10 mg/kg una vez al día durante tres días consecutivos, o bien durante un periodo de cinco días empezando con una toma única de 10 mg/kg el primer día, seguida de dosis de 5 mg/kg al día durante los 4 días siguientes, conforme a la tabla que se muestra a continuación.

### Azitromicina 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral

Peso (kg)	Tratamiento de 3 días	Tratamiento de 5 días		Contenido del frasco
	Día 1-3 10 mg/kg/día	Día 1 10 mg/kg/día	Día 2-5 5 mg/kg/día	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17-25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26-35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36-45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12, 5 ml	12, 5 ml	6,25 ml	37,5 ml

La dosis total para el tratamiento de la faringitis causada por *Streptococcus pyogenes* es una excepción: se ha demostrado que azitromicina es eficaz en el tratamiento de la faringitis causada por *Streptococcus pyogenes* cuando se administra a los niños en una sola toma de 10 mg/kg o 20 mg/kg durante 3 días siendo la dosis máxima diaria de 500 mg. Siguiendo estas dos pautas de tratamiento se observó un efecto clínico comparable, y la erradicación de la bacteria fue incluso más significativa a la dosis diaria de 20 mg/kg. No obstante, la penicilina constituye el fármaco de primera elección en el tratamiento de faringitis causada por *Streptococcus pyogenes* y la prevención de fiebre reumática relacionada.

### Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada se emplea la misma dosis que en el caso de los adultos. Debido a que los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes con alteraciones arritmogénicas se recomienda especial precaución 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 el ajuste de la dosis (ver sección 4.4).

Se debe tener precaución cuando se administre azitromicina a pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2).

### Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clases A o B) no es necesario el ajuste de la dosis (ver sección 4.4). Debido a que azitromicina se metaboliza en el hígado y se excreta en la bilis, debe tenerse precaución en el uso de azitromicina en pacientes con enfermedad hepática significativa. No se han realizado estudios que contemplen el uso de azitromicina en dichos pacientes (ver sección 4.4).

### Forma de administración

Antes de utilizar el polvo, éste debe reconstituirse con agua, obteniéndose una suspensión homogénea, ver sección 6.6. Tras la reconstitución el fármaco puede administrarse utilizando una jeringa graduada para uso por vía oral. Azitromicina polvo para suspensión oral debe administrarse en una única toma diaria. La suspensión puede administrarse con o sin alimentos.

## **4.3. Contraindicaciones**

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

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

##### **Hipersensibilidad**

Al igual que con eritromicina y otros antibióticos macrólidos, se han notificado en casos raros reacciones alérgicas graves, incluyendo edema angioneurótico y anafilaxia (raramente mortal), reacciones dermatológicas, incluyendo pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (raramente mortal), y síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Algunas de estas reacciones han causado síntomas recurrentes que han requerido un mayor tiempo de observación y tratamiento.

Si tiene lugar una reacción alérgica, debe interrumpirse el uso del medicamento y establecerse un tratamiento adecuado. Se advierte a los médicos de que los síntomas alérgicos pueden reaparecer si se interrumpe el tratamiento sintomático.

##### **Hepatotoxicidad**

Debido a que la vía hepática es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de azitromicina debe ser llevado a cabo con moderación en pacientes con problemas hepáticos. Con azitromicina se han notificado casos de hepatitis fulminantes que podrían desencadenar una insuficiencia hepática potencialmente mortal (ver sección 4.8). Algunos pacientes pueden haber tenido trastorno hepático preexistente o haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos.

En caso de que aparezcan signos y síntomas de fallo hepático, como un rápido desarrollo de astenia asociado a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática, se deben realizar controles de la función hepática inmediatamente. Se debe interrumpir el tratamiento con azitromicina si aparece disfunción hepática.

##### **Estenosis pilórica hipertrófica infantil**

Se han notificado casos de estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPHI) después del uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida). Se debe advertir a los padres y cuidadores de que avisen al médico si se producen vómitos o irritabilidad al comer.

##### **Derivados del cornezuelo del centeno**

En pacientes que recibieron derivados del cornezuelo del centeno, el ergotismo se aceleró con la coadministración de algunos antibióticos macrólidos. No existen datos sobre una posible interacción entre derivados del cornezuelo del centeno y azitromicina. Sin embargo, no se deben coadministrar azitromicina y derivados del ergot debido a la posibilidad teórica de ergotismo.

##### **Sobreinfección**

Como ocurre con todos los antibióticos, se recomienda estar pendiente de posibles signos de sobreinfección por organismos no sensibles, incluyendo 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, pudiendo variar en gravedad de diarrea media a colitis con desenlace mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon produciendo un sobrecrecimiento de *C. difficile*.

*C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas generan un aumento de la morbilidad y mortalidad ya que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir colectomía. Se debe considerar el DACD en todos los pacientes que presenten diarrea tras el uso de antibiótico. Es necesario conocer la historia clínica minuciosamente ya 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 10-80 ml/min) no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se observó un aumento del 33 % en la exposición sistémica a azitromicina (ver sección 5.2).

### **Prolongación del intervalo QT**

En tratamientos con macrólidos, incluyendo azitromicina, se han observado prolongación de la repolarización cardiaca y del intervalo QT, incrementando el riesgo de desarrollar arritmia cardiaca y torsade de pointes (ver sección 4.8). Por lo tanto, como las siguientes situaciones pueden conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes) que pueden desencadenar un paro cardiaco, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos arritmogénicos en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes

- que presenten prolongación del intervalo QT congénito o documentado;
- que estén tomando actualmente un tratamiento con otros principios activos que puedan prolongar el intervalo QT tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida y terfenadina; agentes antipsicóticos como pimozida; antidepresivos como citalopram; y fluoroquinolonas como moxifloxacino y levofloxacino;
- con alteraciones de los electrolitos, particularmente en casos de hipopotasemia e hipomagnesemia
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca grave.

### **Miastenia grave**

Se han notificado exacerbación de los síntomas de miastenia grave y un nuevo comienzo del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina (ver sección 4.8).

### **Infecciones estreptocócicas**

La penicilina constituye normalmente el fármaco de primera elección en el tratamiento de faringitis/amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes* y también la prevención de fiebre reumática aguda. La azitromicina es, en general, efectiva contra el estreptococo en la orofaringe, pero no hay datos disponibles que demuestren la eficacia de azitromicina en la prevención de la fiebre reumática aguda.

### **Población pediátrica**

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

Azitromicina no es adecuado para el tratamiento de infecciones graves en las que se requiere alcanzar de forma rápida concentraciones elevadas de antibiótico en sangre.

### **Antes de prescribir azitromicina deberán tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:**

La selección de azitromicina para el tratamiento de un paciente en particular debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar un agente antibacteriano macrólido sobre la base de un diagnóstico adecuado para determinar la etiología bacteriana de la infección en las indicaciones aprobadas y la prevalencia de la resistencia a azitromicina u otros macrólidos.

Es especialmente importante tener en consideración la evolución de los patrones de sensibilidad a azitromicina y a otros antibióticos en zonas con una elevada incidencia de resistencia a eritromicina A. Al igual que para otros antibióticos macrólidos, se ha descrito una prevalencia elevada de aislados de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a azitromicina en algunos países europeos (ver sección 5.1). Esto se debe tener en cuenta en el tratamiento de infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*.

En faringitis bacterianas el uso de azitromicina solo se recomienda en casos en los que no es posible el tratamiento de primera línea con beta-lactámicos.

### **Infecciones de la piel y tejidos blandos**

El principal agente causante de infecciones de tejidos blandos, *Staphylococcus aureus*, es frecuentemente resistente a azitromicina. Por este motivo se considera necesario realizar pruebas de sensibilidad antes del tratamiento con azitromicina de infecciones de tejidos blandos.

### **Infección de quemaduras abiertas**

Azitromicina no está indicada para el tratamiento de infecciones de quemaduras abiertas.

### **Enfermedades de transmisión sexual**

En el caso de enfermedades de transmisión sexual, se deberá excluir la posibilidad de que exista una infección concomitante por *T. pallidum*.

### **Trastornos psiquiátricos y neurológicos**

En pacientes con alteraciones neurológicas o psiquiátricas, azitromicina debe usarse con precaución.

#### Sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 5 g de sacarosa por 6,5 ml de suspensión, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

#### Glucosa

Este medicamento contiene glucosa (en maltodextrina procedente de maíz). Los pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) por cada 12,5 ml de suspensión (que es la máxima dosis), es decir, esencialmente libre de sodio.

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

*Antiácidos*: en un estudio farmacocinético sobre el efecto de la administración simultánea de antiácidos con azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad total, aunque los niveles séricos máximos se redujeron un 25 %. En pacientes que toman azitromicina y antiácidos, los medicamentos no se deben tomar a la vez. La administración conjunta de gránulos de liberación prolongada de azitromicina para suspensión oral con una dosis única de 20 ml de suspensión de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio no afectaron la tasa o la extensión de la absorción de azitromicina. Azitromicina debe tomarse al menos una hora antes o dos horas después de los antiácidos.

*Cetirizina*: la administración concomitante en voluntarios sanos durante 5 días de azitromicina con 20 mg de cetirizina en estado estacionario no provocó interacciones farmacocinéticas ni cambios significativos en el intervalo QT.

*Didanosina (dideoxinosina)*: la coadministración de dosis diarias de 1.200 mg/día de azitromicina con 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH-positivos no pareció afectar al estado estacionario farmacocinético de didanosina en comparación con el placebo.

*Digoxina y colchicina*: se ha notificado un aumento de los niveles séricos de sustratos de la glicoproteína-P como resultado de la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína-P, tales como digoxina y colchicina. Por lo tanto, si se coadministran azitromicina y sustratos de la glicoproteína-P, como digoxina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas de digoxina. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y después de su interrupción.

*Zidovudina*: dosis únicas de 1.000 mg y dosis múltiples de 1.200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un efecto mínimo en los niveles plasmáticos o 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 trascendencia clínica de este hallazgo, pero puede ser beneficioso para los pacientes.

Azitromicina no interactúa significativamente con el sistema citocromo P450 hepático. No se cree que se produzcan las interacciones farmacocinéticas observadas con eritromicina y otros macrólidos. Con azitromicina no se produce la inducción de citocromo P450 hepático o la inactivación vía complejo citocromo-metabolito.

*Derivados del cornezuelo del centeno*: Debido a la posibilidad teórica de ergotismo, no se recomienda el uso concomitante de azitromicina con derivados del cornezuelo (ver sección 4.4).

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos, de los que se sabe que se someten a un metabolismo significativo mediado por el citocromo P450.

*Astemizol, alfentanilo*: no se conocen datos de interacción con astemizol o alfentanilo. Se aconseja tener precaución en la coadministración de estos medicamentos con azitromicina debido a los conocidos efectos potenciadores de estos medicamentos cuando se toman concurrentemente 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 el ensayo de inhibición de HMG CoA-reductasa). Sin embargo, se han notificado casos post-autorización de rabdomiólisis en pacientes que están recibiendo azitromicina con estatinas.

*Carbamazepina*: En un estudio farmacocinético de interacción en voluntarios sanos, no se observaron efectos significativos en los niveles plasmáticos de carbamazepina o su metabolito activo en pacientes que toman azitromicina concomitantemente.

*Cisaprida*: cisaprida se metaboliza en el hígado mediante la enzima CYP 3A4. Debido a que los macrólidos inhiben esta enzima, la administración concomitante de cisaprida puede incrementar la prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y torsade de pointes.

*Cimetidina*: En un estudio sobre la farmacocinética de azitromicina que investigaba los efectos de una dosis única de cimetidina administrada dos horas antes que azitromidina no se observó alteración de la farmacocinética de azitromicina.

*Cimetidina*: no se observó alteración de la farmacocinética de azitromicina en un estudio farmacocinético que investiga los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada 2 horas antes de azitromicina, en la farmacocinética de azitromicina.

*Anticoagulantes orales tipo cumarínicos*: en un estudio de interacción farmacocinética azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina administrada a voluntarios sanos. Durante el período post-comercialización se han notificado casos de potenciación del efecto anticoagulante posterior a la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Aunque no se ha establecido una relación causal, se debe tener en cuenta al establecer la frecuencia de los controles del tiempo de protrombina en pacientes que están tomando anticoagulantes orales de tipo cumarínicos.

*Ciclosporina*: en un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se administró una dosis de 500 mg/día de azitromicina durante 3 días y posteriormente una dosis única oral de 10 mg/kg de ciclosporina, los resultados de la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-5}$  de ciclosporina fueron significativamente elevados. Por tanto se debe tener precaución al valorar la administración concurrente de estos medicamentos. Si la

coadministración de estos medicamentos es necesaria, los niveles de ciclosporina se deben monitorizar y ajustar la dosis en consecuencia.

*Efavirenz*: la coadministración de 600 mg en una dosis única de azitromicina y 400 mg de efavirenz al día durante 7 días no resultó en interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas.

*Fluconazol*: la coadministración 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 permanecieron inalteradas con la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó una disminución clínicamente insignificante en la  $C_{max}$  de azitromicina (18 %).

*Indinavir*: la coadministración de una dosis única de 1.200 mg de azitromicina no tuvo ningún efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de indinavir administrado en dosis de 800 mg tres veces al día durante 5 días.

*Metilprednisolona*: en un estudio sobre la interacción farmacocinética en voluntarios sanos, azitromicina no tuvo ningún efecto significativo en la farmacocinética de metilprednisolona.

*Midazolam*: en voluntarios sanos, la coadministración de azitromicina 500 mg/día durante 3 días no causó cambios clínicamente significativos en la farmacocinética y farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

*Nelfinavir*: la coadministración de azitromicina (1.200 mg) y nelfinavir en estado estacionario (750 mg 3 veces al día) resultó en un aumento de las concentraciones de azitromicina. No se observaron reacciones adversas clínicamente significativas y no se requiere un ajuste de dosis.

*Rifabutina*: la coadministración de azitromicina y rifabutina no tuvo ningún 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 haya asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido una relación causal en su combinación con azitromicina (ver sección 4.8).

*Sildenafil*: en voluntarios varones sanos, no se evidenció que azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) tuviese efecto sobre el AUC y  $C_{max}$  de sildenafil o su principal metabolito circulante.

*Terfenadina*: estudios farmacocinéticos no han aportado indicios de que exista una interacción entre azitromicina y terfenadina. Se han notificado casos raros en los que la posibilidad de esta interacción no pudo ser totalmente descartada. Sin embargo, no hubo indicios específicos de que tal interacción se hubiera producido.

*Teofilina*: no hay evidencias de interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administra conjuntamente azitromicina y teofilina en voluntarios sanos. Debido a que se han notificado interacciones de otros macrólidos con teofilina, se recomienda vigilar signos que indiquen un aumento de los niveles de teofilina.

*Triazolam*: en 14 voluntarios sanos la coadministración de 500 mg de azitromicina el día 1 y 250 mg el día 2 con 0,125 mg de triazolam el día 2 no tuvo un efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam comparadas con las de triazolam y placebo.

*Trimetoprim/sulfametoxazol*: la coadministración de trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días con 1.200 mg de azitromicina en el día 7 no produjo un efecto significativo en las concentraciones máximas, la exposición total o la excreción urinaria de trimetoprim o sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

*Sustancias que prolongan el intervalo QT*: azitromicina no debe ser usado concomitantemente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (ver sección 4.4).

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

##### Embarazo

No se dispone de datos adecuados del uso de azitromicina en mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad para la reproducción realizados en animales se demuestra que se produce el paso a través de la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos. No se ha confirmado la seguridad de azitromicina en cuanto al uso del principio activo durante el embarazo. Por tanto, azitromicina sólo se deberá administrar durante el embarazo si los beneficios superan a los riesgos.

##### Lactancia

Se ha notificado que azitromicina se excreta en la leche materna, pero no existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres en periodo de lactancia que hayan caracterizado la farmacocinética de azitromicina excretada en la leche materna en humanos. Debido a que no se sabe si azitromicina puede tener efectos adversos en el lactante, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con azitromicina. Entre otros, es posible que los lactantes presenten diarrea, infección fúngica de la membrana mucosa, así como sensibilización. Se recomienda desechar la leche durante el tratamiento y hasta dos días después de su interrupción. La lactancia se puede reanudar a partir de ese momento.

##### Fertilidad

En estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas, se notificó una reducción de las tasas de embarazo con la administración de azitromicina. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos.

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

No hay evidencia que sugiera que azitromicina pueda afectar a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización clasificadas según los grupos y sistemas y su frecuencia. Las reacciones adversas identificadas en la experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva. Las frecuencias se definen usando la siguiente clasificación:

- 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  $< 1/1000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)

En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.



**Reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en la experiencia de ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización:**

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis, candidiasis oral			Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia			Trombocitopenia, anemia hemolítica
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Angioedema, hipersensibilidad			Reacción anafiláctica (ver sección 4.4)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			Anorexia			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			Nerviosismo, insomnio	Agitación		Agresividad, ansiedad, delirio, alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Dolor de cabeza	Mareos, somnolencia, disgeusia, parestesia			Síncope, convulsiones, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (ver sección 4.4)
<b>Trastornos oculares</b>			Disminución visual			
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Trastornos del oído, vértigo			Hipoacusia incluyendo sordera y/o tinnitus
<b>Trastornos cardíacos</b>			Palpitaciones			Torsades de pointes (ver sección 4.4), arritmia (ver sección 4.4), incluyendo taquicardia ventricular, electrocardiograma QT prolongado (ver sección 4.4)
<b>Trastornos vasculares</b>			Sofocos			Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Disnea, epistaxis			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea	Vómitos, dolor abdominal, náuseas	Estreñimiento, flatulencia, dispepsia, gastritis, disfagia, distensión abdominal, boca seca, eructación, aftas bucales, hipersecreción salivar			Pancreatitis, decoloración de la lengua
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				Función hepática anormal, ictericia colestática		Fallo hepático (raramente con desenlace mortal) (ver sección 4.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Erupción cutánea, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis	Reacciones de fotosensibilidad, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello			Artralgia
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal			Fallo renal agudo, nefritis intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno en los testículos			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema, astenia, malestar, fatiga, edema facial, dolor en el pecho, pirexia, dolor, edema periférico			
Exploraciones complementarias		Disminución del recuento de linfocitos, aumento del recuento de eosinófilos, disminución del bicarbonato sanguíneo, aumento de basófilos, incremento de monocitos, incremento de neutrófilos	Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la urea en sangre, aumento de la creatinina en sangre, potasio en sangre alterado, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento del cloruro, aumento de la glucosa, aumento de las plaquetas, disminución del hematocrito, aumento de los niveles de bicarbonato, niveles de sodio anormales.			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Complicaciones postoperatorias de procedimientos quirúrgicos			

**Reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con la profilaxis del Complejo *Mycobacterium avium* y el tratamiento basado en la experiencia en ensayos clínicos y estudios post-comercialización. Estas reacciones adversas difieren de las notificaciones con las formulaciones de liberación inmediatas o de las formulaciones de liberación prolongadas en tipo o en frecuencia:**

	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia,	Hipoestesia
Trastornos oculares		Disminución visual	
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera	Discapacidad auditiva, tinnitus
Trastornos cardíacos			Palpitaciones
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, molestias abdominales, deposiciones líquidas		
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, 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: <https://www.notificaRAM.es/>.

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas

Los síntomas que se produjeron a dosis superiores a las recomendadas fueron similares a aquellos observados a las dosis normales. Los síntomas habituales de una sobredosis con macrólidos incluyen pérdida reversible de audición, náuseas intensas, vómitos y diarrea.

### Tratamiento

En caso de sobredosis se requiere tratamiento general sintomático y de soporte.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antibióticos de uso sistémico, macrólidos, código ATC: J01FA10.

### Mecanismo de acción

Azitromicina es un antibiótico macrólido que pertenece al grupo de los azálidos. La molécula se obtiene añadiendo un átomo de nitrógeno al anillo lactónico de la eritromicina A. El mecanismo de acción de azitromicina se basa en la supresión de la síntesis protéica bacteriana uniéndose a la subunidad ribosomal 50s inhibiendo la translocación peptídica.

### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Para azitromicina el parámetro de relación PK/PD más importante para correlacionar la eficacia de azitromicina es la AUC/MIC.

### Mecanismo de resistencia

La resistencia de los organismos gram-positivos a los macrólidos normalmente implica una alteración del sitio de unión del antimicrobiano. El tipo de resistencia  $MLS_B$  (ver más abajo), que puede ser constitutivo en estafilococos o inducido en estafilococos y estreptococos por la exposición a ciertos macrólidos, está mediada por una variedad de genes adquiridos (familia *erm*) que codifican metilasas específicas al centro peptidil transferasa del 23S de ARN ribosómico.

La metilación impide la unión de los antibacterianos al ribosoma y da lugar a una resistencia cruzada a los macrólidos (todos los macrólidos cuando es constitutiva), lincosamidas y estreptograminas tipo B, pero no a estreptograminas tipo A. Los mecanismos menos frecuentes de resistencia incluyen degradación del antimicrobiano mediante la inactivación de enzimas como estererasas y expulsión activa del antimicrobiano fuera de las bacterias.

Los organismos gram-negativos pueden ser intrínsecamente resistentes a los macrólidos debido a la incapacidad del macrólido para penetrar eficazmente a través de la membrana celular externa. Los macrólidos que tienen una mejor penetración pueden tener actividad frente a algunos organismos gram-negativos.

Los organismos gram-negativos también pueden producir metilasa ribosomal o enzimas inactivadoras de macrólidos.

### Puntos de corte:

Puntos de corte de la sensibilidad a azitromicina para patógenos bacterianos típicos:

EUCAST (Comité Europeo de Ensayos de Sensibilidad Antimicrobiana)

Patógenos	Punto de corte CMI (mg/l)	
	Susceptible (mg/l)	Resistente (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupo A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

### Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es recomendable información local sobre la resistencia, sobre todo cuando se traten infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar asesoramiento de expertos cuando la prevalencia de la resistencia local sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

### Tabla de sensibilidades

Especies normalmente sensibles
<b>Aerobios Gram-positivos</b>
<i>Mycobacterium avium</i> <sup>o</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>
<b>Aerobios Gram-negativos</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>s</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>o</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Otros microorganismos</b>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>o</sup>
<i>Legionella</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<b>Especies para las que la resistencia adquirida pueda ser un problema</b>
<b>Aerobios Gram-positivos</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina) <sup>+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b>Organismos inherentemente resistentes</b>
<b>Aerobios Gram-negativos</b>
<i>Escherichia coli</i> .
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<sup>o</sup> En el momento de la publicación no existen datos actuales. En la bibliografía primaria, los trabajos estándar y las directrices de tratamiento se asume la sensibilidad.

<sup>1</sup> Tasas de resistencia en algunos estudios ≥10 %.

<sup>s</sup> Especies que muestran sensibilidad intermedia natural (en ausencia de mecanismo adquirido de resistencia)

<sup>+</sup> Tasa de resistencia más del 50 % en al menos una región del UE.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La biodisponibilidad tras la administración oral es aproximadamente del 37 %. Las concentraciones máximas en plasma se obtienen 2-3 horas después de tomar el medicamento. La concentración máxima media observada ( $C_{max}$ ) después de una dosis única de 500 mg es aproximadamente 0,4 µg/ml.

### Distribución

Azitromicina administrado por vía oral se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado que las concentraciones tisulares de azitromicina son considerablemente superiores (hasta 50 veces) a las concentraciones plasmáticas, lo que indica que el fármaco se une fuertemente a los tejidos. Las concentraciones en tejidos diana como pulmón, amígdala y próstata excedieron la  $CMI_{90}$  para los probables patógenos después de una dosis única de 500 mg.

En estudios en animales, se han encontrado concentraciones elevadas de azitromicina en fagocitos. También se ha establecido que durante la fagocitosis se liberan concentraciones más elevadas de azitromicina que las liberadas de fagocitos inactivos. Consecuentemente, en ensayos en animales las concentraciones de azitromicina medidas en los focos de inflamación fueron elevadas.

La unión a proteínas séricas varía según la concentración y oscila desde un 12 % a 0,5 microgramos/ml hasta un 52 % a 0,05 µg/ml. El volumen medio de distribución en estado estacionario (VVss) se ha calculado que es 31,1 l/kg.

### Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación terminal plasmática refleja la semivida de eliminación tisular de 2 a 4 días. Aproximadamente el 12 % de una dosis de azitromicina administrada por vía intravenosa se excreta en orina como fármaco sin modificar durante un período de 3 días. Se han encontrado concentraciones particularmente elevadas de azitromicina inalterada en bilis humana. También se detectaron en bilis diez metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desosamina y del anillo aglicona, y por hidrólisis del conjugado cladinosa. La comparación de los resultados de los análisis microbiológicos y de cromatografía líquida ha mostrado que los metabolitos de azitromicina no son microbiológicamente activos.

### 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, 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 parece que el aclaramiento urinario de azitromicina aumenta, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La farmacocinética de azitromicina en 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 voluntarios más jóvenes (< 40 años). Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes, por lo que no se recomienda un ajuste de la dosis.

### *Población pediátrica*

La farmacocinética se ha estudiado en pacientes pediátricos de 4 meses a 15 años que tomaron cápsulas, gránulos o suspensión. La  $C_{max}$  alcanzada en 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  $\mu\text{g/l}$  en bebés, niños pequeños y niños de 0,6 a 5 años después de 3 días y de 383  $\mu\text{g/l}$  en niños y adolescentes de edades entre 6 y 15 años. La  $t_{1/2}$  a las 36 h en los niños mayores y adolescentes estuvo dentro del rango esperado en adultos.

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

En estudios en animales usando exposiciones 40 veces superiores a las que se alcanzan con dosis terapéuticas, se observó que azitromicina causó fosfolípidosis reversible generalmente sin consecuencias toxicológicas apreciables.

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 porque el fármaco está indicado sólo para el tratamiento a corto plazo. No se han observado signos indicativos de actividad carcinogénica en otros estudios.

#### 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 ratones y ratas tras la administración 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**

Sacarosa  
Hidroxipropilcelulosa  
Fosfato trisódico anhidro (E339)  
Goma de xantano  
Sílice coloidal anhidra  
Sabor a plátano (sacarosa, maltodextrina, goma arábica, aromatizante)  
Sabor a cereza (sacarosa, maltodextrina, goma arábica, aromatizante)  
Sabor a vainilla (maltodextrina, aromatizante, sustancia natural aromatizante)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

*Antes de reconstituir:* 2 años

*Después de reconstituir:*

#### Frascos de 15 ml y 22,5 ml de suspensión

Después de la reconstitución debe usarse en 5 días. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

#### Fascos de 30 ml y 37,5 ml de suspensión

Después de la reconstitución debe usarse en 10 días. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido, ver sección 6.3.

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

Frasco (vidrio marrón) con tapón de rosca a prueba de niños y anillo de retención:

- 12,6 g de polvo para reconstitución de 15 ml de suspensión oral (con 600 mg de azitromicina), en una caja.
- 18,9 g de polvo para reconstitución de 22,5 ml de suspensión oral (con 900 mg de azitromicina), en una caja.
- 25,2 g de polvo para reconstitución de 30 ml de suspensión oral (con 1.200 mg de azitromicina), en una caja.
- 31,5 g de polvo para reconstitución de 37,5 ml de suspensión oral (con 1.500 mg de azitromicina), en una caja.

Los envases se proporcionan con una jeringa graduada PE/PP de uso oral de 10 ml con incrementos de 0,25 ml. La solución reconstituida tiene un excedente de 5 ml para asegurar la administración de la dosis completa.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

La suspensión oral es una suspensión homogénea de color amarillo blanquecino a amarillo-marrón con un sabor característico a plátano y cereza.

#### Preparación de la suspensión:

Agitar bien el frasco con el polvo. Utilizando la pipeta/cilindro/jeringa (proporcionados en el envase), añadir al polvo la cantidad de agua indicada a continuación.

Debido a las pérdidas durante la administración, se prepara un volumen mayor de suspensión reconstituida:

- Para 15 ml (600 mg) de suspensión reconstituida: añadir 9,0 ml de agua.
- Para 22,5 ml (900 mg) de suspensión reconstituida: añadir 12,5 ml de agua.
- Para 30 ml (1.200 mg) de suspensión reconstituida: añadir 16,0 ml de agua.
- Para 37,5 ml (1.500 mg) de suspensión reconstituida: añadir 19,0 ml de agua.

Mientras se añade el agua, el frasco debe mantenerse inclinado para que la mayor parte del polvo no se quede en el fondo del frasco, de lo contrario, podría quedar polvo pegado al fondo.

Después de añadir la cantidad de agua indicada, el frasco debe estar herméticamente cerrado, inmediatamente invertir el frasco (hasta que el polvo se mezcle con el agua) y agitar vigorosamente. (Comprobar que el polvo esté totalmente disperso)

Antes de la administración el frasco tiene que estar abierto y, colocar el adaptador de la jeringa en el cuello del frasco.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

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

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

Abril 2017

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

09/2018