

## FICHA TÉCNICA

### 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Teva 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Azitromicina Teva 250 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 250 mg de azitromicina (como dihidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, biconvexos, de forma oblonga, marcados con AI 250 por una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Azitromicina está indicado para las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles a la azitromicina (ver secciones 4.4. y 5.1):

- Infecciones del aparato respiratorio inferior: bronquitis aguda y neumonía adquirida de la comunidad de leve a moderadamente grave.
- Infecciones del aparato respiratorio superior: sinusitis y faringitis/amigdalitis.
- Otitis media aguda.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada, por ejemplo foliculitis, celulitis, erisipelas.
- Uretritis y cervicitis no complicadas producidas por *Chlamydia trachomatis*.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

La duración del tratamiento en cada una de las enfermedades infecciosas se detalla a continuación.

Población pediátrica más de 45 kg de peso y adultos incluyendo pacientes de edad avanzada

La dosis total de azitromicina es de 1500 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 producidas por *Chlamydia trachomatis*, la dosis es de 1000 mg como dosis única oral.

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

#### 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, ej: suspensiones.

#### Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada se utiliza la misma dosis que en el caso de los adultos. Dado que las personas de edad avanzada pueden ser pacientes que estén desarrollando enfermedades proarrítmicas, se recomienda especial precaución debido al riesgo de producirse arritmia cardiaca y torsades 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).

#### Método de administración

Azitromicina comprimidos recubiertos con película debe administrarse como una dosis diaria única. Los comprimidos se pueden tomar con o sin comida.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

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

#### Reacciones alérgicas

Al igual que con eritromicina y otros antibióticos macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, entre ellas se incluyen angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

#### 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. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) dado en un 33% de estos pacientes se ha observado un aumento a la exposición sistémica (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia hepática

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático 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 si se confirma la disfunción hepática.

#### Alcaloides ergóticos y azitromicina

En pacientes que reciben derivados de la ergotamina, el ergotismo se precipita con la coadministración de algunos antibióticos macrólidos. No existen datos sobre la posibilidad de una interacción entre derivados de ergotamina y azitromicina. Sin embargo, debido al potencial teórico de ergotismo, azitromicina y los derivados del ergotamina no se deben coadministrar (Ver sección 4.5)

#### Prolongación QT

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

- Con prolongación del intervalo QT congénito o confirmado
- Recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida y terfenadina; antipsicóticos como pimozida; antidepresivos como citalopram; y fluoroquinolonas como moxifloxacino y levofloxacino
- Con alteraciones electrolíticas, particularmente en casos de hipopotasemia o hipomagnesemia.
- Con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

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

Los comprimidos recubiertos con película de azitromicina no son adecuados 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 antibióticos.

Al igual que con otros macrólidos, se han notificado en algunos países Europeos altos índices de resistencia a azitromicina por *Streptococcus pneumoniae* (>30%) (ver sección 5.1). Este hecho debe tenerse en cuenta en el tratamiento de infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*.

El principal causante de infecciones del tejido blando, *Staphylococcus aureus*, es resistente a la azitromicina de forma frecuente. Por tanto, se considera una condición previa al tratamiento de infecciones de tejidos blandos con azitromicina, el realizar un análisis de sensibilidad.

#### Faringitis/amigdalitis

Azitromicina no es un medicamento 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 es el medicamento de primera elección para el tratamiento de sinusitis.

#### Otitis media aguda

Con frecuencia, azitromicina no es el medicamento de primera elección para 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 las sobreinfecciones causados por agentes no sensibles del tipo fúngico. Una sobreinfección puede requerir una 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.

#### 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).

#### 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 fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

El *Clostridium difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. En el 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 uso de azitromicina a largo plazo para las indicaciones mencionadas. En el caso de infecciones recurrentes frecuentes, se debe considerar el tratamiento con otro antibiótico.

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

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

#### Antiácidos

Durante un estudio farmacocinético de los efectos de la administración simultánea de antiácido con 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%. En

pacientes en tratamiento con azitromicina y antiácidos, no deben tomar los medicamentos de forma simultánea.

La azitromicina debe tomarse al menos una hora antes o dos horas después del antiácido.

La coadministración simultánea de gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral con una dosis única de 20 ml de co-magaldrox (hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) no afectó a la tasa y el grado de absorción de azitromicina.

#### Cetirizina

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

#### Digoxina (sustrato P-gp)

Se ha notificado que la administración conjunta de antibióticos macrólidos, incluyendo la azitromicina, con el sustrato de glicoproteína P como la digoxina, ha aumentado los niveles séricos del sustrato de glicoproteína P. Por lo tanto debe considerarse la posibilidad de una elevación de la concentración sérica del sustrato, si la azitromicina y el sustrato de glicoproteína P como la digoxina son administrados conjuntamente.

#### Zidovudina

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

#### Didanosina (dideoxynosina)

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

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.

#### Ergotamina

El uso combinado de azitromicina y derivados ergotamínicos no se recomienda debido al potencial teórico de ergotismo (ver sección 4.4).

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

#### Atorvastatina

La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificado casos posteriores a la comercialización, de rabdomiolisis en pacientes en tratamiento con azitromicina y estatinas.

#### Carbamazepina

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante

#### Cimetidina

En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada dos horas antes de la azitromicina sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última.

#### Anticoagulantes orales 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 notificado 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 cumarínicos.

#### Ciclosporina

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-5}$  de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos medicamentos. 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 se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos y no se requiere un ajuste de dosis.

#### Rifabutina

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

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

#### Sildenafil

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

#### Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se ha informado de la evidencia de interacción entre azitromicina y terfenadina. Se ha informado de casos raros en los que la posibilidad de dicha interacción no puede estar totalmente excluida, sin embargo, no existe evidencia específica de que se haya producido.

Se debe administrar con precaución azitromicina en combinación con terfenadina.

#### 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.

#### Trimetoprim-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 trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

#### 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 aumento en la prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y torsades de pointes.

#### Astemizol, alfentanilo

No se dispone de datos sobre interacciones con astemizol, y alfentanilo. Se recomienda precaución cuando se utilicen conjuntamente con eritromicina debido a que se ha descrito una potenciación en el efecto de los mismos con el antibiótico macrólido eritromicina

#### Medicamentos que prolongan el intervalo QT

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 datos adecuados sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en animales muestran que se produce el paso a través de la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos (ver sección 5.3). 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

Se ha notificado que azitromicina se excreta en la leche materna, pero no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres lactantes que hayan caracterizado la farmacocinética de la excreción de azitromicina en la leche materna. Dado que varios medicamentos se excretan en la leche materna, azitromicina no deberá utilizarse en tratamientos para madres lactantes a menos que el médico considere que el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el lactante.

#### 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 desconocido.

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

No hay evidencia que sugiera que la azitromicina puede tener un efecto en la capacidad del paciente para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, la posibilidad de aparición de efectos adversos como mareos y convulsiones debe tenerse en cuenta si se realizan estas actividades.

### **4.8. Reacciones adversas**

Alrededor de un 13% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos informaron de reacciones adversas, las más frecuentes de tipo gastrointestinal.

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos y estudios post-comercialización por el sistema de clasificación por órgano y frecuencia. Las reacciones adversas identificadas en los estudios post-comercialización están incluidas en cursiva. La agrupación de frecuencias se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo e frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con azitromicina se basan en la experiencia de ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización:



<b>Clasificación órgano-sistema</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Frecuentes ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥1/1.000 a &lt;1/100</b>	<b>Raras ≥1/10.000 a &lt;1/1.000</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>			Candidiasis Infección vaginal Neumonía  Infección fúngica Infección bacteriana Faringitis Gastroenteritis Trastornos respiratorios Rinitis  Candidiasis oral		Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4.)
<i>Trastornos de la sangre y sistema linfático</i>			Leucopenia Neutropenia Eosinofilia		Trombocitopenia Anemia hemolítica
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Angioedema Hipersensibilidad		Reacción anafiláctica (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			Anorexia		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Nerviosismo Insomnio	Agitación  Despersonalización	Agresividad Ansiedad.  Delirio Alucinaciones
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea	Mareos Somnolencia  Disgeusia Parestesia		Síncope Convulsiones  Hipoestesia Hiperactividad psicomotora Anosmia Parosmia Ageusia Miastenia gravis (ver sección 4.4)
<i>Trastornos oculares</i>			Alteración visual		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			Alteración de la audición Vértigo		. Alteración auditiva incluyendo sordera y/o acúfenos
<i>Trastornos cardiacos</i>			Palpitaciones		Torsades de pointes (ver sección 4.4) Arritmia incluyendo taquicardia ventricular (ver sección 4.4) Prolongación de QT del electrocardiograma (ver sección 4.4).
<i>Trastornos</i>			Sofocos		Hipotensión

<b>Clasificación órgano-sistema</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Frecuentes ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥1/1.000 a &lt;1/100</b>	<b>Raras ≥1/10.000 a &lt;1/1.000</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<i>vasculares</i>					
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			Disnea Epistaxis		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Nauseas	Gastritis Estreñimiento Flatulencia Dispepsia Disfagia Distensión abdominal Boca seca Eructos Ulceras en la boca Hipersecreción salivar Heces blandas	Decoloración de los dientes	Pancreatitis Decoloración de la <i>lengua</i>
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Hepatitis	Función hepática anormales Ictericia colestásica	Insuficiencia hepática que raramente dieron lugar a la muerte (ver sección 4.4) Hepatitis fulminante Necrosis hepática
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Erupción Prurito Urticaria Dermatitis Piel seca Hiperhidrosis	. Reacción de fotosensibilidad	Síndrome de Stevens- Johnson Necrolisis tóxica epidérmica Eritema multiforme Erupción maculopapular
<i>Trastornos músculosqueléticos y del sistema conjuntivo</i>			Osteoartritis Mialgia Dolor de espalda Dolor de cuello		Artralgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Disuria Dolor renal		Insuficiencia renal aguda Nefritis intersticial
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Vaginitis Metrorragia Trastorno testicular		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			Edema Astenia Malestar Fatiga Edema de la cara Dolor en el pecho Pirexia		Dolor

<b>Clasificación órgano-sistema</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Frecuentes ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥1/1.000 a &lt;1/100</b>	<b>Raras ≥1/10.000 a &lt;1/1.000</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
			Dolor Edema periférico		
<i>Exploraciones complementarias</i>		Disminución del recuento de linfocitos Aumento del recuento de eosinófilos Disminución del bicarbonato sanguíneo Aumento de basófilos Aumento de monocitos Aumento de neutrófilos	Aumento de aspartato aminotransferasa Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de bilirrubina sanguínea Aumento de urea en sangre Aumento de creatinina en sangre Niveles anormales de potasio en sangre Aumento de fosfatasa alcalina en sangre Aumento de cloruros Aumento de glucosa Aumento de plaquetas Disminución de hematocrito Aumento de bicarbonato Niveles de sodio anormales		
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			Complicación posterior al procedimiento		

Las reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con la profilaxis y tratamiento de Mycobacterium Avium Complex se basan en la experiencia de ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización. Estas reacciones adversas difieren de las notificadas con las formulaciones de liberación inmediata o las de liberación prolongada, tanto en clase como en frecuencia:

	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>
<b>Trastornos del metabolismo y de la</b>		Anorexia	

	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>
<b>nutrición</b>			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Mareos Dolor de cabeza Parestesia Disgeusia	Hipoestesia
<b>Trastornos oculares</b>		Alteración visual	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Sordera	Alteración auditiva Acúfenos
<b>Trastornos cardiacos</b>			Palpitaciones
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea Dolor abdominal Náuseas Flatulencia Distensión abdominal Heces blandas		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción Prurito	Síndrome de Stevens-Johnson Reacción de fotosensibilidad
<b>Trastornos músculoqueléticos y del sistema conjuntivo</b>		Artralgia	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga	Astenia Malestar

#### Comunicación de reacciones adversas sospechosas

Es importante comunicar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Se permite la monitorización continua de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios comunicar cualquier sospecha de reacción adversa a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

#### 4.9. Sobredosis

Las reacciones adversas que ocurrieron con dosis más altas a las recomendadas fueron iguales a los efectos adversos conocidos con dosis normales.

#### Síntomas

Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida de audición reversible, náuseas severas, vómitos y diarrea.

### Tratamiento

En caso de una sobredosis está indicado cuando sea necesario, la administración de carbón activo y las medidas de soporte generales a las funciones vitales.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos de uso sistémico, macrólidos.  
Código ATC: J01 FA10

Azitromicina es un antibiótico macrólido que pertenece al grupo de los azálidos.

La molécula se sintetiza incorporando un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de eritromicina A. El nombre químico de azitromicina es 9-desoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homo-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 ribosómica y por tanto, la inhibición de la translocación de péptidos.

### Resistencia (cruzada)

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 flujo). La bomba de flujo 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*.

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

Las cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sea sensible a azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina. Las cepas de *S. aureus* resistente 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 puntos de corte sensibles para azitromicina para patógenos bacterianos típicos:

EUCAST (2009):

- *Staphylococcus* spp.: sensible  $\leq 1$  mg/l y resistente  $> 2$  mg/l
- *Haemophilus influenzae*: sensible  $\leq 0,12$  mg/l y resistente  $> 4$  mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: sensible  $\leq 0,5$  mg/l y resistente  $> 0,5$  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 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>	
Eritromicin-sensible	
Penicilin-sensible	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Eritromicin-sensible	
<b>Aerobios Gram-negativos</b>	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Escherichia coli</i> -ETEC	
<i>Escherichia coli</i> -EAEC	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Legionella</i> spp.	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
Eritromicin-sensible	
Eritromicin-intermedios	
<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>	
<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>	
Meticilin-sensible	

Coagulasa-neg. staphylococci Meticilin-sensible <sup>+</sup>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-intermedios Penicilin-resistentes Eritromicin-intermedios	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Eritromicin-intermedios	
<i>Grupo Streptococci viridans</i> Penicilin-intermedios	
<b>Aerobios Gram-negativos</b>	
<i>Moraxella catarrhalis</i> Eritromicin-resistentes	
<b>Anaerobios</b>	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
<b>Organismos inherentemente resistentes</b>	
<b>Aerobios Gram positivos</b>	
<i>Corynebacterium</i> spp.	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Eritromicin-resistentes Penicilin y Eritromicin-resistentes	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Eritromicin-resistentes	
<i>Grupo Streptococci viridans</i> Penicilin-resistentes Eritromicin-resistentes	
<b>Aerobios Gram negativos</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<b>Anaerobios</b>	
<i>Grupo Bacteroides fragilis</i>	

<sup>+</sup> La resistencia es mayor del 50%

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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

### Distribución

Azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares 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 µg/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 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 mg/g y 0-0,3 µg/ml en el

pulmón, próstata, amígdalas y plasma, respectivamente.

Los picos de concentraciones medias medidos en leucocitos periféricos, son mayores que el CIM<sub>90</sub> 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 µg/ml al 18% a 0.5 µg/ml, dependiendo de la concentración sérica.

### Biotransformación y Eliminación

La semivida de eliminación plasmática terminal sigue a continuación de la semivida de depleción tisular que es de 2 a 4 días. En voluntarios pacientes de edad avanzada (> 65 años), siempre se observaron después de un tratamiento de 5 días valores de AUC mayores (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. Aproximadamente el 12% de una dosis administrada por vía intravenosa se excreta de forma inalterada en la orina durante un periodo de 3 días; la mayor proporción durante las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones de hasta 237 µg/ml de azitromicina en la bilis humana junto con otros 10 metabolitos (formados por N- y O- desmetilación, por hidroxilación de los anillos de desoxamina y del anillo de glucosa, o por hidrólisis del conjugado cladinosa), 2 días después de un tratamiento de 5 días. Una comparación de los métodos de HPLC y determinación microbiológica, sugiere que los metabolitos no tienen un papel importante en la actividad microbiológica de azitromicina.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

Después de una dosis oral única de azitromicina de 1 g, la C<sub>max</sub> media y el AUC<sub>0-120</sub> 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<sub>max</sub> media y el AUC<sub>0-120</sub> aumentaron en un 61% y un 35% respectivamente en comparación con los valores normales.

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

La farmacocinética se ha estudiado en niños de 4 meses a 15 años que tomaron cápsulas, gránulos o suspensión. La C<sub>max</sub> alcanzada 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. El  $t_{1/2}$  a las 36h en los niños más mayores 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 alcanzaron en 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 ligeros retrasos en la osificación fetal y en la ganancia de peso de la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se han observado ligeros retrasos después de la administración de 50 mg/kg/día de azitromicina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### *Núcleo*

Fosfato cálcico hidrogenado, anhidro  
Hipromelosa,  
Almidón de maíz  
Almidón pregelatinizado de maíz  
Celulosa microcristalina  
Estearato de magnesio  
Laurilsulfato sódico

#### *Cubierta:*

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Polisorbato 80  
Talco.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

**6.3. Período 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 250 mg se presenta en blisters de PVC/Aluminio.

Tamaños de envase: 2, 4, 6, 10 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

Teva Pharma, S.L.U.  
C/ Anabel Segura, Edificio Albatros B, 1º planta  
28108 Alcobendas, Madrid

**8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**  
67335

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

Diciembre 2005

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

Diciembre 2013