

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contienen 204,8 mg de monohidrato de azitromicina equivalentes a 200 mg de azitromicina.

Cada 1 ml de suspensión reconstituida contienen 40,96 mg de monohidrato de azitromicina equivalentes a 40 mg de azitromicina.

#### Excipientes con efecto conocido:

Sacarosa 3,7 g/5 ml

Aspartamo (E951) 0.03 g/5 ml

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.

Polvo cristalino de color blanco o casi blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada),
- otitis bacteriana media aguda (adecuadamente diagnosticada),
- faringitis, amigdalitis,
- exacerbación aguda de la bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada),
- neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderada,
- infecciones de la piel y tejidos blandos,
- 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

##### Adultos

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.

En el resto de las indicaciones la dosis a administrar es de 1.500 mg, que se deben administrar en forma de 500 mg al día durante tres días consecutivos. De forma alternativa, la misma posología 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.

Para tratar a estos pacientes se dispone de otras formas farmacéuticas.

### **Pacientes de edad avanzada**

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse 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).

### **Niños y adolescentes (< 18 años)**

La dosis total a administrar en niños de a partir de 1 año es de 30 mg/kg administrados en una sola toma de 10 mg/kg una vez al día durante tres días consecutivos, o bien durante un periodo de cinco días empezando con una dosis 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. Los datos acerca del uso en niños de edad inferior a 1 año son limitados.

#### **Azitromicina 200mg/5ml**

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	22,5 ml + 15 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 con insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG 10-80 ml/min) no es necesario el ajuste de la dosis (ver sección 4.4).

### **Pacientes con insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no es necesario el ajuste de la dosis (ver sección 4.4).

#### **Forma de administración**

Antes de utilizar el polvo, éste debe reconstituirse con agua, obteniéndose una suspensión homogénea de color blanco o casi blanco, ver sección 6.6. Tras la reconstitución el fármaco puede administrarse utilizando una jeringa de PE/PP para uso por vía oral.

El sabor amargo posterior a la administración de la suspensión puede evitarse tomando zumo de frutas directamente después de la ingesta. Azitromicina polvo para suspensión oral debe administrarse en una sola toma diaria. La suspensión puede administrarse junto con los alimentos.

### 4.3 Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina, cualquier antibiótico macrólido o ketólido, o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que con eritromicina y otros antibióticos macrólidos, se han notificado en casos raros reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (raramente mortal). Algunas de estas reacciones han causado síntomas recurrentes que han requerido un mayor tiempo de observación y tratamiento.

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. En casos de hepatitis potencialmente fulminante se han notificado casos de disfunción hepática que supone una amenaza para la vida al tomar azitromicina (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 la disfunción hepática aparece.

En pacientes que reciben derivados del ergot, el ergotismo se acelera con la coadministración de algunos antibióticos macrólidos. No existen datos sobre una posible interacción entre derivados del ergot y azitromicina. Sin embargo, no se deben coadministrar azitromicina y derivados del ergot debido al potencial teórico de ergotismo.

Como ocurre con todos los antibióticos, se recomienda estar pendiente de posibles signos de sobreinfección por organismos no sensibles, incluyendo hongos.

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. La hipertoxina produce cepas de *C. difficile* que produce 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 desde que se notifica la DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

En pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{GFR} < 10 \text{ ml/min}$ ) se observó un aumento del 33% en la exposición sistémica a azitromicina (ver sección 5.2).

En tratamientos con macrólidos incluyendo azitromicina se han descrito prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, incrementando el riesgo de desarrollar arritmia cardíaca 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 llevar a un paro cardíaco, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos arritmogénicos (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 moxifloxacin y levofloxacin,
- con alteraciones de los electrolitos, particularmente en casos de hipopotasemia e hipomagnesemia,
  - con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca 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).

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

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

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

Azitromicina no es el medicamento de primera elección para el tratamiento empírico de infecciones en áreas donde la prevalencia de cepas aisladas resistentes es de un 10% o más (ver sección 5.1).

Es 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 (> 30%) de aislados de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a azitromicina en algunos países de la Unión Europea (ver sección 5.1). Este hecho se debe tener en cuenta en el tratamiento de infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*.

#### Faringitis/amigdalitis

Azitromicina no es el medicamento de primera elección para el tratamiento de la faringitis y la amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes*. En estas patologías, y como tratamiento preventivo frente a la fiebre reumática aguda, penicilina es el tratamiento de primera elección.

#### Sinusitis

Para el tratamiento de la sinusitis, azitromicina no es habitualmente el tratamiento de primera elección.

#### Otitis media aguda

Para el tratamiento de la otitis media aguda, azitromicina no es habitualmente el tratamiento de primera elección.

#### Infecciones de la piel y tejidos blandos

El principal agente que genera infecciones de tejidos blandos, *Staphylococcus aureus*, es frecuentemente resistente a azitromicina. Por lo tanto, los controles de sensibilidad son considerados un requisito previo para el tratamiento para infecciones de tejidos blandos con azitromicina.

#### 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 se debe tomar con precaución.

#### **Advertencias sobre excipientes**

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 3,70 g de sacarosa por cada 5 ml de suspensión, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilketonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

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

##### Antiácidos

En un estudio farmacocinético acerca del 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.

##### Cetirizina

La administración concomitante de azitromicina con 20 mg de cetirizina en voluntarios sanos durante 5 días en el 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 (Sustratos P-gp)

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de P-glicoproteínas como digoxina, resulta en un aumento de los niveles séricos del sustrato de la p-glicoproteína. Por lo tanto, si se coadministran azitromicina y sustratos de la P-gp como digoxina se debe considerar la posibilidad de aumento de las concentraciones séricas del sustrato.

##### 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 la excreción urinaria 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 sangre periférica. No está clara la significación 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 vistas con eritromicina y otros macrólidos. Con azitromicina no se produce la inducción de citocromo P450 hepático o la inactivación vía complejo citocromo-metabolito.

##### Ergot

Debido a la posibilidad teórica de ergotismo, no se recomienda el uso concomitante de azitromicina con derivados de ergot (ver sección 4.4).

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

*Derivados de la ergotamina:* debido a la posibilidad teórica de ergotismo, el uso simultáneo de azitromicina con derivados del ergot no está recomendado (ver sección 4.4).

##### 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 efectos potenciadores conocidos 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 rabdomiolisis 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

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. Se han descrito casos de potenciación del efecto anticoagulante posterior a la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Aunque no ha sido posible establecer una relación causal, se deben realizar controles frecuentes 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, los resultados de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-5}$  fueron significativamente elevados. Consecuentemente, se debe tener precaución antes de considerar 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 una interacción farmacocinética clínicamente significativa.

#### 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 vida media de azitromicina permanecieron inalteradas con la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó una disminución clínicamente insignificante de azitromicina en la  $C_{max}$  (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 clínicos 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) resultaron en un aumento de las concentraciones de azitromicina. No se han observado 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. A pesar de que la neutropenia se haya asociado con el uso de rifabutina, no se pudo establecer ninguna conexión causal en su combinación con azitromicina (ver sección 4.8).

#### Sildenafil

En voluntarios sanos, no se evidenció que la azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) tuviese efecto sobre el AUC y  $C_{máx}$  de sildenafil o su principal metabolito circulante.

#### Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se han encontrado pruebas de que exista una interacción entre azitromicina y terfenadina. Se han notificado casos raros en los que la posibilidad de esta interacción no ha sido totalmente excluida; sin embargo no existe evidencia de que la interacción haya tenido lugar.

#### Teofilina

No hay evidencias de interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administra conjuntamente azitromicina y teofilina en voluntarios sanos.

#### 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.

#### Trimetoprima/sulfametoxazol

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

#### Medicamentos 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 respecto 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.

#### 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 de conducir y utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos y estudios post-autorización por el sistema de clase de órgano y frecuencia.

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  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y 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:**

	<b>Muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a &lt; 1/1.000)</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis		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</b>			Angiodema,		Reacciones



<b>sistema inmunológico</b>			hipersensibilida d		anafilácticas (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.		Discapacidad auditiva incluyendo sordera y/o tinnitus.
<b>Trastornos cardiacos</b>			Palpitaciones		Torsade de pointes (ver sección 4.4), arritmia (ver sección 4.4), incluyendo taquicardia, electrocardiograma QT
<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	Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Disuria, dolor renal		Fallo renal agudo, nefritis intersticial
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Metrorragia, trastorno en los testículos		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Dolor en el lugar de inyección *inflamación en el lugar de inyección	Edema, astenia, malestar, fatiga, edema facial, dolor en el pecho, pirexia, dolor, edema periférico		
<b>Exploraciones complementarias</b>		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		
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones</b>			Complicaciones 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-autorización. Estas reacciones adversas difieren de las notificaciones con las formulaciones de liberación inmediatas o de las formulaciones de liberación prolongadas, tanto en tipo 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 nutrición</b>		Anorexia	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia,	Hipoestesia
<b>Trastornos oculares</b>		Disminución visual	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Sordera	Discapacidad auditiva, Tinnitus
<b>Trastornos cardiacos</b>			Palpitaciones
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, molestias abdominales, deposiciones líquidas		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción cutánea, prurito	Síndrome de Stevens-Johnson, reacción de fotosensibilidad
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Artralgia	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga	Astenia, malestar.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

Los síntomas que se produjeron a dosis superiores a las recomendadas fueron equivalentes a reacciones adversas conocidas que aparecen a las dosis normales. En caso de sobredosis se requieren las medidas de soporte y sintomáticas generales indicadas como necesarias.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

#### Características generales

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

#### Mecanismo de acción

Azitromicina es un azárido, una subclase de los antibióticos macrólidos. A partir de la unión a la subunidad 50S ribosomal, la azitromicina evita la translocación de las cadenas peptídicas de una parte del ribosoma a la otra. A consecuencia de ello, se previene la síntesis de proteínas RNA-dependiente en organismos sensibles.

#### Relación farmacocinética / farmacodinámica

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

#### Mecanismo de resistencia

La resistencia a azitromicina puede ser inherente o adquirida. Existen tres mecanismos principales de resistencia en las bacterias: alteración de la diana, alteración del transporte del antibiótico y modificación del antibiótico.

Existe una resistencia cruzada completa entre *Streptococcus pneumoniae*, un estreptococo betahemolítico del grupo A, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus*, incluido el *S. aureus* (MRSA) meticilin-resistente a eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas.

#### Puntos de corte

EUCAST (Comité Europeo de control de sensibilidad bacteriana)

Patógenos	Sensibilidad (mg/l)	Resistencia (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1$	$> 2$
<i>Streptococcus spp.</i> (Grupo A, B, C, G)	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,125$	$> 4$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$

#### Sensibilidad:

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y en el tiempo para especies determinadas, siendo deseable obtener información de resistencias a nivel local, particularmente cuando se trata de infecciones graves. Según sea necesario, se requerirá la recomendación de un experto cuando la prevalencia local de una resistencia sea tal que la utilidad del medicamento en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Patógenos para los que la existencia de resistencias pueda constituir un problema: aquellos en los que la prevalencia de la resistencia sea igual o mayor al 10% en al menos un país de la Unión Europea.

Tabla de sensibilidades

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos aerobios Gram-negativos
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
Otros microorganismos
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>

<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i> *
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</b>
Microorganismos aerobios Gram-positivos <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Otros microorganismos <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Organismos intrínsecamente resistentes</b>
Microorganismos aeróbicos Gram-positivos <i>Staphylococcus aureus</i> – cepas meticilín resistentes y resistentes a eritromicina <i>Streptococcus pneumoniae</i> – cepas penicilín resistentes Microorganismos aeróbicos Gram-negativos <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i> Microorganismos anaeróbicos Gram-negativos Grupo de <i>Bacteroides fragilis</i>

\* Se ha demostrado la eficacia clínica mediante aislados sensibles de estos microorganismos, para las indicaciones clínicas aprobadas.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La disponibilidad biológica de azitromicina tras su administración por vía oral es de aproximadamente un 37%. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre 2-3 horas después de la administración del medicamento.

### Distribución

Tras la administración por vía oral, la azitromicina se distribuye por todo el organismo.

Estudios farmacocinéticos han demostrado la existencia de niveles de azitromicina claramente más elevados en los tejidos que en plasma (hasta 50 veces la concentración máxima observada en plasma). Esto indica que la sustancia se une a los tejidos en cantidades considerables.

Tras la administración por vía oral de una dosis única de 500 mg, las concentraciones en tejidos infectados como pulmones, amígdalas y próstata fueron mayores que la MRC90 de los patógenos más habituales.

La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable, oscilando en función de la concentración plasmática, entre el 52% a 0,05 mg/l y el 12% a 0,5 mg/l. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 31,1 l/kg.

### Eliminación

La vida media de eliminación es muy similar a la vida media de depleción tisular establecida entre 2 y 4 días.

Aproximadamente el 12% de una dosis administrada por vía intravenosa se excreta inalterada en orina a lo largo de un periodo de 3 días. Se obtuvieron concentraciones elevadas de azitromicina inalterada en bilis humana. En este caso se detectaron asimismo diez metabolitos (formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de los anillos de desosamina y aglicón y por fraccionamiento del conjugado de cladinosa).

Una comparación entre un método de cromatografía líquida y el método microbiológico mostraron que dichos metabolitos son microbiológicamente inactivos.

En modelos animales se obtuvieron concentraciones elevadas de azitromicina en los fagocitos. También se demostró que durante la fase activa de fagocitosis se liberaban concentraciones más elevadas de azitromicina que durante la fase de fagocitosis inactiva. En modelos animales se demostró que este proceso contribuía a la acumulación de azitromicina en tejido infectado.

#### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

##### Farmacocinética en poblaciones especiales

###### *Insuficiencia renal*

En comparación con sujetos que presentaban una función renal normal ( $GFR > 80$  ml/min), en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) la  $C_{max}$  media y la  $AUC_{0-120}$  se incrementaron en un 5,1% y un 4,2% respectivamente tras la administración de una dosis única de 1 g de azitromicina. En sujetos con insuficiencia renal grave, la  $C_{max}$  media y la  $AUC_{0-120}$  incrementaron un 61% y un 35% respectivamente en comparación con sujetos normales.

###### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no existe evidencia de que se produzca un cambio marcado en la farmacocinética plasmática de azitromicina en comparación con pacientes con la función hepática normal. En estos pacientes se incrementa al parecer la recuperación urinaria de azitromicina, posiblemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático.

###### *Pacientes de edad avanzada*

La farmacocinética de azitromicina en pacientes de edad avanzada fue similar a la observada en adultos jóvenes; asimismo, en el caso de las mujeres de edad avanzada si bien se observaron concentraciones plasmáticas superiores (incrementadas un 30-50%), no se produjo una acumulación significativa.

###### *Lactantes, niños pre-escolares y escolares, y adolescentes*

Se han realizado estudios de farmacocinética en niños de edades comprendidas entre 4 años y 15 años a los que se administraron cápsulas, granulado o suspensión. Tras la administración de 10 mg/kg el día 1 seguidos de 5 mg/kg los días 2-5, la  $C_{max}$  alcanzada en niños de entre 0,6-5 años es ligeramente inferior a la obtenida con adultos 224 ug/l y tras la administración durante 3 días y 383 ug/l en niños de entre 6-15 años. El  $t_{1/2}$  de 36 h en los niños mayores se mantuvo dentro del rango establecido en el caso de los adultos.

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

En estudios realizados con animales en los que las concentraciones de fármaco alcanzadas fueron 40 veces superiores a las dosis terapéuticas, se ha visto que azitromicina causa fosfolípidosis reversible, generalmente sin consecuencias toxicológicas apreciables. La importancia de este resultado en relación a los pacientes a los que se administre azitromicina en cumplimiento con las recomendaciones clínicas vigentes es desconocida.

Investigaciones electrofisiológicas han demostrado que azitromicina prolonga el intervalo QT.

###### *Potencial mutagénico*

No se obtuvieron evidencias de potenciales mutaciones genéticas o cromosómicas en modelos *in-vivo* ni *in-vitro*.

###### *Toxicidad para la reproducción*

En estudios de embriotoxicidad realizados con ratones y ratas no se observaron efectos teratogénicos. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg peso corporal/día originaron leves retrasos en la osificación fetal y en el aumento de peso de la madre. En estudios peri-/postnatales en ratas se observaron

ligeros retrasos en el desarrollo físico y retraso en el desarrollo reflejo tras la administración de 50 mg/kg/día o más de azitromicina.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sacarosa

Goma xantán (E415)

Hidroxipropilcelulosa

Fosfato trisódico anhidro

Silice coloidal anhidra (E551)

Aspartamo (E951)

Aroma de crema de caramelo (saborizantes naturales, maltodextrina (procedente del almidón de patata), goma arábiga (E414), triacetina (E1518), maltol)

Dióxido de titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

Frasco (sin abrir) que contiene polvo seco: 3 años.

Suspensión reconstituida: 10 días.

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

Frasco (sin abrir): No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Suspensión reconstituida: No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

Frascos de HDPE con cápsula de PP/ PE con cierre y anillo de retención.

Jeringa dosificadora de PE/PP (10 ml), graduada en divisiones de 0,25 ml.

Contenido del frasco después de su reconstitución: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 30 ml (1.200 mg) o 37,5 ml (1.500 mg).

Se incluye también una jeringa dosificadora de plástico (10 ml), graduada en divisiones de 0,25 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Preparación de la suspensión:

Agitar el polvo para que se desprenda. Añadir al polvo la cantidad de agua descrita a continuación:

Para 15 ml (600 mg) de suspensión reconstituida: añadir 8 ml de agua.

Para 20 ml (800 mg) de suspensión reconstituida: añadir 10,5 ml de agua.

Para 22,5 ml (900 mg) de suspensión reconstituida: añadir 11 ml de agua.

Para 30 ml (1.200 mg) de suspensión reconstituida: añadir 15 ml de agua.



Para 37,5 ml (1.500 mg) de suspensión reconstituida: añadir 18,5 ml de agua.

Agitar bien hasta obtener una suspensión homogénea de color blanco o blanquecino. Para la administración de la solución, colocar el adaptador de la jeringa en el cuello del frasco y abrir el tapón.

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

Bexal Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Osa Mayor  
Avda. Osa Mayor, nº 4  
28023 (Aravaca) Madrid  
España

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

71.182

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

Mayo de 2010

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

Junio 2015

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/>