

## FICHA TÉCNICA

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AZITROMICINA 500mg Tableta recubierta

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada tableta recubierta contiene:

Azitromicina dihidrato..... 551.12mg

(Equivalente a 500mg de Azitromicina)

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

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Tableta recubierta

**4. INFORMACIÓN CLÍNICA****4.1 Indicaciones terapéuticas**

Azitromicina 500mg Tableta recubierta está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones, cuando son causadas por microorganismos sensibles a la azitromicina:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior, como bronquitis aguda y neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderadamente grave. No se ha observado eficacia clínica contra infecciones respiratorias debidas a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. Azitromicina 500mg Tableta recubierta no es adecuado para el tratamiento de infecciones graves que requieren una concentración rápida y elevada de un antibiótico en la sangre, por ejemplo, en la neumonía grave.
- Infecciones del tracto respiratorio superior como sinusitis, faringitis, amigdalitis y otitis media aguda.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, con excepción de quemaduras infectadas.
- Uretritis y cervicitis no complicadas causadas por *Chlamydia trachomatis*.
- La penicilina suele ser el tratamiento de primera elección para la faringitis debida a *Streptococcus pyogenes* y para la profilaxis de la fiebre reumática posterior.
- Azitromicina 500mg Tableta recubierta está indicada para la profilaxis de la infección por el complejo *Mycobacterium Avium-intracelulare* (MAC) en pacientes con VIH avanzado (recuento de  $CD4 \leq 100/mm^3$ ) (ver *Propiedades Farmacodinámicas*).
- Se deben tener en cuenta las directrices locales oficiales (por ejemplo, recomendaciones nacionales) sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

**4.2 Dosis y Vía de administración**

Este medicamento debe tomarse en una dosis única diaria.

La duración del tratamiento para los diferentes tipos de infección se menciona a continuación.

**Dosis*****Adultos***

La dosis para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual causadas por *Chlamydia trachomatis* es de 1000 mg en una dosis oral única.

La dosis habitual para la profilaxis de las infecciones por MAC en pacientes con VIH (recuento de  $CD4 \leq 100/mm^3$ ) es de 1200 mg una vez a la semana.

Para todas las demás indicaciones, la dosis total es de 1500 mg, que se administrará como una dosis única diaria de 500 mg durante tres días. Alternativamente, se puede administrar la misma dosis total (1500 mg) durante un período de 5 días, comenzando con 500 mg el día 1 y 250 mg los días 2 a 5.

***Población pediátrica***

Azitromicina 500mg Tableta recubierta sólo debe administrarse a niños con un peso corporal superior a 45 kg cuando se debe utilizar la dosis normal para adultos. Para niños menores de 45 kg se pueden utilizar otras formas farmacéuticas de azitromicina, por ejemplo suspensiones.

***Ancianos***

Los pacientes de edad avanzada reciben la dosis recomendada para adultos. Debido a la tendencia a presentar latidos cardíacos irregulares y al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, se debe tener especial precaución (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*).

**Forma de administración**

Las tabletas recubiertas se deben tragar enteras y se pueden ingerir con o sin alimentos.

### Vía de administración

Vía Oral

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*

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

Al igual que con la eritromicina y otros macrólidos, reacciones alérgicas graves raras, que incluyen angioedema y anafilaxia (rara vez mortales), reacciones dermatológicas que incluyen pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (rara vez mortal) y se han informado reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han provocado síntomas recurrentes y han requerido un período más prolongado de observación y tratamiento. Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instaurar la terapia adecuada. Los médicos deben ser conscientes de que pueden producirse reapariciones de los síntomas alérgicos cuando se interrumpe el tratamiento sintomático.

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de azitromicina debe realizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que pueden provocar insuficiencia hepática potencialmente mortal con azitromicina (ver *Reacciones Adversas*).

Algunos pacientes pueden haber tenido una enfermedad hepática preexistente o haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos. En casos de signos y síntomas de disfunción hepática, como astenia de rápido desarrollo asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática, se deben realizar pruebas/investigaciones de la función hepática inmediatamente.

Se debe suspender la administración de azitromicina si ha surgido disfunción hepática.

Se han notificado trastornos de la función hepática, hepatitis, ictericia colestásica, necrosis hepática e insuficiencia hepática, que en varios casos han sido mortales. Suspenda el uso de azitromicina inmediatamente si se presentan signos y síntomas de hepatitis.

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

En el tratamiento con otros macrólidos, incluida la azitromicina, se ha observado una repolarización cardíaca y un intervalo QT prolongados, que conllevan un riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsades de pointes (ver *Reacciones Adversas*).

Dado que las siguientes situaciones pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares (incluidas torsades de pointes) que pueden provocar un paro cardíaco, Azitromicina 500mg Tableta recubierta debe usarse con precaución en pacientes con afecciones proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), como:

- Pacientes con prolongación del QT congénita o documentada.
- Pacientes que actualmente reciben tratamiento con otros principios activos que se sabe que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de clases IA (quinidina y procainamida) y III (dofetilida, sotalol y amiodarona), cisaprida y terfenadina, agentes antipsicóticos como pimozida; antidepresivos como citalopram; y fluoroquinolonas como moxifloxacina y levofloxacina.
- Pacientes con alteraciones electrolíticas, particularmente en casos de hipopotasemia e hipomagnesemia.
- Pacientes con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

Considere cuidadosamente el equilibrio entre beneficios y riesgos antes de prescribir Azitromicina 500mg Tableta recubierta a cualquier paciente que esté tomando hidroxiclороquina o cloroquina, debido al potencial de un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular (ver *Interacciones con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción*).

Se han notificado exacerbaciones de los síntomas de miastenia gravis y nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes que reciben tratamiento con Azitromicina 500mg Tableta recubierta (ver *Reacciones Adversas*).

Como ocurre con cualquier agente antibacteriano, se recomienda observar signos de sobreinfecciones con organismos no susceptibles (por ejemplo, infecciones por hongos).

*Clostridioides difficile* asociada a diarrea (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la azitromicina, y su gravedad puede variar desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y provoca un crecimiento excesivo de *C. difficile*. Las cepas de *C. difficile* producen toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Ciertas cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe considerar CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier antibiótico. Es necesario un historial médico cuidadoso, ya que se ha informado que CDAD ocurre más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina > 40 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 10 ml/min) se observó un aumento del 33 % en la exposición sistémica a azitromicina (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

Tras el uso de antibióticos macrólidos se han notificado casos de colitis pseudomembranosa. Por tanto, este diagnóstico debe considerarse en pacientes que sufren diarrea tras el inicio del tratamiento con azitromicina.

No hay experiencia sobre la seguridad y eficacia del uso prolongado de azitromicina para las indicaciones mencionadas, excepto paraprolaxis contra infecciones por MAC.

En caso de infecciones rápidamente recurrentes, se debe considerar el tratamiento con otro antibiótico.

Después del uso de azitromicina en recién nacidos (tratamiento en los primeros 42 días después del nacimiento), se notificaron casos de estenosis hipertrófica del píloro en lactantes (EHPL). Se solicita a los padres y al personal de enfermería que se comuniquen con su médico si se produce algún vómito o irritación durante la alimentación.

La seguridad y eficacia de Azitromicina 500mg Tableta recubierta para la prevención o el tratamiento del Complejo *Mycobacterium Avium* (MAC) en niños no se ha establecido.

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

##### *Cloroquina e hidroxicloroquina:*

Los datos de observación han demostrado que la coadministración de azitromicina con hidroxicloroquina en pacientes con artritis reumatoide se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Considere cuidadosamente el equilibrio de beneficios y riesgos antes de recetar Azitromicina 500mg Tableta recubierta a cualquier paciente que tome hidroxicloroquina. También se debe realizar una consideración cuidadosa similar del equilibrio entre beneficios y riesgos antes de prescribir azitromicina a cualquier paciente que tome cloroquina, debido al potencial de riesgo similar con la cloroquina.

##### *Antiácidos:*

Al estudiar el efecto de los antiácidos administrados simultáneamente sobre la farmacocinética de la azitromicina, no se observó ningún cambio general en la biodisponibilidad, aunque las concentraciones séricas máximas de azitromicina se redujeron en aproximadamente un 24 %. En pacientes que reciben azitromicina y antiácidos, los medicamentos no deben tomarse simultáneamente.

##### *Didanosina (Dideoxiinosina):*

La coadministración de dosis diarias de 1200 mg de azitromicina con 400 mg/día de didanosina en seis sujetos VIH positivos no pareció afectar la farmacocinética en estado estacionario de la didanosina en comparación con el placebo.

##### *Nelfinavir:*

La coadministración de azitromicina (1200 mg) y nelfinavir en estado estacionario (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de las concentraciones de azitromicina. No se observaron reacciones adversas clínicamente significativas y no es necesario ajustar la dosis.

##### *Zidovudina:*

Las dosis únicas de 1000 mg y las dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética plasmática o la excreción urinaria de zidovudina o su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en las células mononucleares de la circulación periférica. La importancia clínica de estos hallazgos no está clara, pero puede ser beneficiosa para los pacientes.

La azitromicina no interactúa significativamente con el sistema del citocromo P450 hepático. No se cree que experimente las interacciones farmacocinéticas farmacológicas que se observan con la eritromicina y otros macrólidos. La inducción o inactivación del citocromo P450 hepático a través del complejo citocromo-metabolito no ocurre con azitromicina.

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

*Cetirizina:*

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

*Digoxina y colchicina (sustratos de P-gp):*

Se ha informado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluida la azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, como digoxina y colchicina, produce un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P.

Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina, se debe considerar la posibilidad de concentraciones séricas elevadas del sustrato de digoxina. Es necesaria la monitorización clínica y posiblemente los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y después de su interrupción.

*Derivados del cornezuelo:*

En teoría, existe una posible interacción entre azitromicina y derivados del cornezuelo de centeno (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*).

*Atorvastatina:*

La administración concomitante de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (según un ensayo de inhibición de la HMG CoA-reductasa).

Sin embargo, se han notificado casos post-comercialización de rabdomiólisis en pacientes que reciben azitromicina con estatinas.

*Carbamazepina:*

En un estudio de interacción farmacocinética realizado en voluntarios sanos, la azitromicina no tuvo ningún efecto significativo sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina o su metabolito activo en pacientes que recibieron azitromicina concomitantemente.

*Cimetidina:*

En un estudio farmacocinético que investigó los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada 2 horas antes de la azitromicina, sobre la farmacocinética de la azitromicina, no se observó ninguna alteración de la farmacocinética de la azitromicina.

*Anticoagulantes orales tipo cumarina:*

En un estudio de interacción farmacocinética, la azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina administrada a voluntarios sanos. Se han recibido informes en el período posterior a la comercialización de anticoagulación potenciada después de la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales de tipo cumarínico. Aunque no se ha establecido una relación causal, se debe considerar la frecuencia de monitoreo del tiempo de protrombina cuando se usa azitromicina en pacientes que reciben anticoagulantes orales de tipo cumarínico.

*Ciclosporina:*

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina durante 3 días y luego se les administró una dosis oral única de 10 mg/kg de ciclosporina, se encontró que la  $C_{\max}$  y el  $AUC_{0-5}$  de la ciclosporina resultantes eran significativamente elevados. Consecuentemente, se debe tener precaución antes de considerar la administración concomitante de estos medicamentos. Si es necesaria la coadministración de estos fármacos, se deben controlar los niveles de ciclosporina y ajustar la dosis según corresponda.

*Efavirenz:*

La coadministración de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg de efavirenz al día durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

*Fluconazol:*

La coadministración 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 vida media de azitromicina no cambiaron con la administración conjunta de fluconazol; sin embargo, se observó una disminución clínicamente insignificante en la  $C_{\max}$  (18%) de azitromicina.

*Indinavir:*

La coadministración de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo ningún efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de indinavir administrado en dosis de 800 mg tres veces al día durante 5 días.

**Metilprednisolona:**

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

**Midazolam:**

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

**Rifabutina:**

La coadministración de azitromicina y rifabutina no afectó las concentraciones séricas de ninguno de los fármacos. 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 una relación causal con la combinación con azitromicina (ver *Reacciones Adversas*).

**Sildenafil:**

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

**Terfenadina:**

Los estudios farmacocinéticos no han informado evidencia de interacción entre azitromicina y terfenadina. Se han notificado casos raros en los que no se podía excluir por completo la posibilidad de tal interacción; sin embargo, no hubo pruebas específicas de que se hubiera producido tal interacción.

**Teofilina:**

No hay evidencia de una interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se coadministran azitromicina y teofilina a 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 ningún efecto significativo sobre ninguna de las variables farmacocinéticas del triazolam en comparación con el triazolam y el placebo.

**Trimetoprim/sulfametoxazol:**

La coadministración de trimetoprim/sulfametoxazol DS (160 mg/800 mg) durante 7 días con 1200 mg de azitromicina el día 7 no tuvo efectos significativos sobre 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.

**Astemizol y alfentanilo:**

No hay datos disponibles sobre interacciones con astemizol y alfentanilo. Se debe tener precaución con el uso concomitante de estos agentes y azitromicina en vista de la potenciación descrita de su efecto durante el uso concomitante del antibiótico macrólido eritromicina.

**Inhibidores de la proteasa:**

No hay datos disponibles sobre una posible interacción con inhibidores de proteasa.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Fertilidad

En estudios de fertilidad realizados en ratas, se observaron tasas de embarazo reducidas después de la administración de azitromicina. Se desconoce la relevancia de estos resultados en humanos.

### Embarazo

Existe una gran cantidad de datos de estudios observacionales realizados en varios países sobre la exposición a azitromicina durante el embarazo, en comparación con ningún uso de antibióticos o el uso de otro antibiótico durante el mismo período (>7300 exposiciones en el primer trimestre). Si bien la mayoría de los estudios no sugieren una asociación con efectos fetales adversos, como malformaciones congénitas importantes o malformaciones cardiovasculares, existe evidencia epidemiológica limitada de un mayor riesgo de aborto espontáneo después de la exposición a azitromicina al comienzo del embarazo. Por lo tanto, la azitromicina

sólo debe utilizarse durante el embarazo si es clínicamente necesario y se espera que el beneficio del tratamiento supere cualquier pequeño aumento de riesgo que pueda existir.

#### Lactancia

La azitromicina se excreta en la leche materna. Debido a su larga vida media, es posible la acumulación en la leche. La información disponible en la literatura publicada indica que, en el uso a corto plazo, esto no produce cantidades clínicamente relevantes en la leche. No se han observado reacciones adversas graves con azitromicina en niños amamantados.

Se debe tomar una decisión sobre si se interrumpe la lactancia materna o si se interrumpe/inicia o no el tratamiento con azitromicina, tener en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se dispone de datos sobre la influencia de la azitromicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe considerar la aparición de mareos como reacciones adversas a la hora de ejecutar estas acciones antes mencionadas.

#### 4.8 Reacciones adversas

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas identificadas a través de la experiencia de ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización por clasificación de órganos, sistemas y frecuencia. El grupo de frecuencia 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 ( $< 1/10.000$ ); y Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1. Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con la azitromicina según la experiencia de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización:**

Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocidas
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
		Candidiasis vaginal Infección Neumonía Micosis Infección bacteriana, Faringitis, Gastroenteritis, Enfermedad respiratoria, Rinitis, Candidiasis oral			Colitis pseudomembranosa (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>					
		Leucopenia Neutropenia Eosinofilia			Trombocitopenia, Anemia hemolítica
<b>Trastornos del sistema Inmune</b>					
		Angioedema Hipersensibilidad			Reacción anafiláctica (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					
		Anorexia			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
		Nerviosismo Insomnio	Irritabilidad		Agresión Ansiedad Delirio Alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					

	Dolor de cabeza Parestesia Disgeusia Mareos Somnolencia	Hipoestesia			Sincope, Convulsión, Hiperactividad psicomotora, Anosmia, Ageusia, Parosmia, Miastenia gravis (Ver <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo</i> )
<b>Trastornos visuales</b>					
	Discapacidad visual				
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>					
	Sordera	Trastorno del oído, Vértigo, Deficiencia auditiva (incluyendo pérdida de audición) Tinnitus			
<b>Trastornos cardiacos</b>					
		Palpitaciones			Torsades de pointes (Ver <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> ) Arritmia incluyendo taquicardia ventricular (Ver <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> ), Electrocardiograma QT prolongado (Ver <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> ).
<b>Trastornos vasculares</b>					
		Sofocos			Hipotensión
<b>Trastornos del tracto respiratorio, tórax y mediastino.</b>					
		Disnea Epistaxis			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Diarrea, Dolor abdominal, Nauseas, Flatulencia	Vómitos, Dispepsia	Estreñimiento, Gastritis, Disfagia, Distensión abdominal, Sequedad de boca, Eructos, Úlceras bucales, Hipersecreción Salival.			Pancreatitis, Descoloramiento de la lengua, Decoloración de los dientes.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>					
		Función hepática anormal, Hepatitis.	Ictericia colestásica		Insuficiencia hepática (Ver <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo</i> ) que rara vez ha provocado la muerte, Hepatitis fulminante,

					Necrosis hepática.
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>					
	Prurito, Sarpullido	Dermatitis por Urticaria, Piel Seca, Hiperhidrosis, Síndrome de Stevens- Jhonson, reacción de fotosensibilidad.	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), Reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)		Necrólisis epidérmica tóxica Eritema multiforme
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>					
	Artralgia	Osteoartritis, Mialgia, Dolor de espalda, Dolor de cuello			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					
		Disuria, Dolor renal			Insuficiencia renal aguda, Nefritis intersticial
<b>Enfermedades ginecológicas y mamarias</b>					
		Metrorragia, Trastornos testiculares			
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>					
	Fatiga	Edema, Astenia, Malestar, Edema facial, Dolor torácico, Pirexia Dolor, Edema periférico			
<b>Investigaciones</b>					
	Disminución del recuento de linfocitos, aumento del recuento de eosinófilos, disminución del bicarbonato en sangre, aumento del recuento de basófilos, monocitos y neutrófilos	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de bilirrubina en sangre Aumento de urea en sangre Aumento de la creatinina en sangre Potasio en sangre anormal Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento del cloruro, aumento de la glucosa, aumento de las plaquetas, disminución del hematocrito, aumento del bicarbonato, sodio anormal			
<b>Lesiones y envenenamiento</b>					
		Complicación post procedimental			

Tabla 2. Reacciones adversas causados posible o muy probablemente por la profilaxis o tratamiento de la infección por *Mycobacterium avium*. Los datos provienen de estudios clínicos o encuestas posteriores a la introducción en el mercado. Estas reacciones adversas son diferentes por naturaleza o frecuencia de las reacciones adversas informadas para un medicamento de liberación inmediata o retardada.

Muy común	Común	Raro
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		
	Anorexia	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
	Mareos, Dolor de cabeza, Parestesia, Disgeusia	Hipoestesia
<b>Desórdenes visuales</b>		
	Discapacidad visual	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		
	Sordera	Deficiencia auditiva, tinnitus
<b>Trastornos cardíacos</b>		
		Palpitaciones
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>		
Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas, Flatulencia, Condición abdominal, Defecación blanda.		
<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 musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
	Artralgia	
<b>Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración</b>		
	Fatiga	Malestar, Astenia

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: [ftvigilancia@labot.com.pe](mailto:ftvigilancia@labot.com.pe), Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

#### 4.9 Sobredosis

Las reacciones adversas con dosis superiores a las recomendadas fueron similares a los observados después de dosis normales. Los síntomas típicos de una sobredosis de antibióticos macrólidos incluyen pérdida reversible de la audición, náuseas intensas, vómitos y diarrea. En caso de sobredosis, cuando sea necesario, está indicado un tratamiento sintomático general, así como medidas de apoyo a las funciones vitales.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

*Grupo farmacoterapéutico:* Macrólidos

*Clasificación ATC:* J01FA10

#### Mecanismo de acción:

La azitromicina es una azalida, una subclase de los antibióticos macrólidos. Previene la translocación de cadenas peptídicas de un lado de un ribosoma al otro mediante la unión a la subunidad ribosómica 50S. De este modo se impide la síntesis de proteínas dependiente de ARN en organismos sensibles.

#### Mecanismo de resistencia:

Los dos mecanismos más comunes de resistencia contra los macrólidos, incluida la azitromicina, son la modificación del objetivo (con mayor frecuencia mediante metilación del ARN<sub>r</sub> 23S) y el eflujo activo. La aparición de estos mecanismos varía según la especie y, dentro de una determinada especie, la frecuencia de resistencia varía según la ubicación geográfica.

La modificación ribosómica más importante responsable de la reducción de la unión de los macrólidos es la metilación postranscripcional (N6) de la adenina en el nucleótido A2058 (sistema de numeración de *E. coli*) del ARN<sub>r</sub> 23S mediante metilasas, que están codificadas por *erm* (eritromicina ribosoma metilasa). genes. Las modificaciones ribosómicas determinan a menudo la resistencia cruzada (fenotipo MLS<sub>B</sub>) a otras clases de antibióticos, cuyos sitios de unión ribosómica se superponen con los de los macrólidos: lincosamidas (p. ej., clindamicina) y estreptograminas del grupo B (p. ej., el componente quinupristina de la quinupristina/dalfopristina). Hay diferentes genes *erm* presentes en diferentes especies bacterianas, concretamente, estreptococos y estafilococos. La sensibilidad de los macrólidos también puede verse influenciada por cambios mutacionales menos frecuentes en los nucleótidos A2058 y A2059, y en algunos otros loci del ARN<sub>r</sub> 23S o en las proteínas de las subunidades ribosómicas grandes L4 y L22.

Las bombas de expulsión se producen en varias especies, incluidas las bacterias gramnegativas, por ejemplo, *Haemophilus influenzae* (donde pueden determinar CIM intrínsecamente más altas) y estafilococos. En los estreptococos y enterococos, una bomba de eflujo que reconoce macrólidos de 14 y 15 miembros (p. ej., respectivamente, eritromicina y azitromicina), está codificada por genes *mef* (A).

#### **Puntos de interrupción de susceptibilidad de las pruebas.**

Los puntos de corte de susceptibilidad de EUCAST se presentan en la siguiente tabla.

Puntos de corte de susceptibilidad EUCAST para azitromicina

	CIM (mg/l)	
	susceptible	resistente
<i>Staphylococcus</i> especies	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤ 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

EUCAST= Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos

CIM= Concentración Inhibitoria Mínima

#### **Espectro antibacteriano:**

La azitromicina muestra resistencia cruzada con los aislados grampositivos resistentes a la eritromicina. Como se mencionó anteriormente, ciertas modificaciones ribosómicas determinan la resistencia cruzada con otras clases de antibióticos cuyos sitios de unión ribosómica se superponen con los de los macrólidos: lincosamidas (por ejemplo, clindamicina) y estreptograminas del grupo B (incluido el componente quinupristina de quinupristina/dalfopristina). Se ha observado una disminución en la susceptibilidad a los macrólidos con el tiempo para *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, y también para *Streptococcus viridans* y *Streptococcus agalactiae*.

#### **Electrofisiología cardíaca:**

La prolongación del intervalo QTc se estudió en un ensayo paralelo aleatorizado, controlado con placebo en 116 sujetos sanos quienes recibieron cloroquina (1000 mg) sola o en combinación con azitromicina (500 mg, 1000 mg y 1500 mg una vez al día). La coadministración de azitromicina aumentó el intervalo QTc de manera dosis y concentración dependiente. En comparación con la cloroquina sola, el aumento de la media máxima (límite superior de confianza del 95%) en el QTcF fueron 5 (10) ms, 7 (12) ms y 9 (14) ms con la administración conjunta de 500 mg, 1000 mg y 1500 mg de azitromicina, respectivamente.

#### **Susceptibilidad al complejo *Mycobacterium Avium*:**

Los métodos de susceptibilidad y procedimientos de diagnóstico que actualmente están disponibles in vitro para determinar el *mrc* de organismos del Complejo *Mycobacterium Avium* (CMA) no son generalmente aceptados ni validados.

Aún no se han identificado puntos de corte que muestren que especies clínicamente aisladas de *M. avium* o *M. intracellulare* son susceptibles a la azitromicina.

*Datos de investigación clínica:*

Los pacientes que recibieron azitromicina en un estudio controlado con placebo tuvieron menos de la mitad de probabilidades de desarrollar bacteriemia por CMA que aquellos que recibieron placebo. Mostraron una incidencia acumulada de 1 año de trastorno CMA diseminado del 8.24% en comparación con el 20.22% en pacientes que recibieron placebo.

Para pacientes con recuento de CD4 < 10/mm<sup>3</sup>, se debe considerar la terapia combinada con otro fármaco adecuado, ya que los beneficios de esta combinación superan los riesgos potenciales.

Un estudio comparativo mostró un riesgo reducido de desarrollar bacteriemia por CMA en pacientes tratados con azitromicina en comparación con pacientes que recibieron rifabutina. Los pacientes que recibieron azitromicina y rifabutina tuvieron 1/3 menos de posibilidades de desarrollar bacteriemia por CMA en comparación con los pacientes que recibieron solo uno de estos medicamentos.

La incidencia acumulada a 1 año de trastorno CMA diseminado fue del 7,62 % con azitromicina, del 15,25 % con rifabutina y del 2,75 % con una terapia combinada de azitromicina y rifabutina. Sin embargo, la interrupción en el grupo de pacientes que recibió esta terapia combinada fue mayor debido a una menor tolerancia.

En estudios que evaluaron la profilaxis de las infecciones por CMA, la aparición de otras infecciones bacterianas también se redujo gracias al tratamiento con azitromicina.

En estudios clínicos que compararon las 2 dosis para el tratamiento de *Streptococcus pharyngitis* en niños (una dosis única de 10 mg/kg o 20 mg/kg durante 3 días), la eficacia fue comparable para ambas dosis, pero la erradicación bacteriana fue mayor para la dosis de 20 mg/kg/día.

*Población pediátrica:*

Después de la evaluación de estudios realizados en niños, no se recomienda el uso de azitromicina para el tratamiento de la malaria, ni como monoterapia ni en combinación con cloroquina o medicamentos a base de artemisinina, porque no se observó la inferioridad en comparación con los medicamentos antipalúdicos recomendados para el tratamiento de la malaria no complicada.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La biodisponibilidad después de la administración oral de azitromicina es aproximadamente del 37%. Las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan 2-3 horas después de tomar el medicamento.

### Distribución

La azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por todo el cuerpo. Los estudios farmacocinéticos han demostrado niveles de azitromicina significativamente más altos en los tejidos (hasta 50 veces la concentración máxima observada en plasma) en comparación con los niveles en plasma. Esto muestra que la sustancia se fija significativamente en los tejidos (volumen de distribución en estado estacionario de aproximadamente 31 L/kg). La concentración sérica máxima media observada ( $C_{max}$ ) después de una dosis única de 500 mg de azitromicina es de aproximadamente 0,4 mg/ml, 2-3 h después de la administración. No hay acumulación en el suero con la dosis recomendada. Hay acumulación en los tejidos donde los niveles son mucho más altos que los del suero. Tres días después de la administración de 500 mg como dosis única o dividida en dosis múltiples, se encontraron concentraciones de 1.3-4.8 mg/g, 0.6-2.3 mg/g, 2.0-2.8 mg/g y 0-0.3 mg/ml en pulmones, próstata, amígdalas y suero, respectivamente.

Las concentraciones máximas medias medidas en leucocitos periféricos, donde la infección por CMA es activa, fueron de 140 µg/ml. La concentración permaneció por encima de 32 µg/ml durante aproximadamente 60 horas después de una única administración oral de 1200 mg. Estas concentraciones fueron superiores a las  $mrc90$  de los patógenos más comunes.

En investigaciones experimentales *in vitro* e *in vivo*, la azitromicina se acumuló en los fagocitos. La liberación se ve facilitada por la fagocitosis activa. En modelos animales, este proceso parece contribuir a la acumulación de azitromicina en los tejidos.

La unión a proteínas de la azitromicina en suero es variable y varía entre el 52% a 0.005 mg/ml y el 18% a 0.5 mg/ml, dependiendo del nivel sérico.

#### Eliminación

La vida media de eliminación plasmática terminal refleja fielmente la vida media de eliminación de los tejidos de 2 a 4 días.

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

Después de la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la azitromicina inalterada se excreta en la orina durante un período de 3 días; la mayor parte dentro de las primeras 24 horas.

En la bilis humana se encuentran concentraciones de hasta 237 mg/ml de azitromicina, 2 días después de un tratamiento de 5 días, junto con 10 metabolitos (formados mediante N- y O-desmetilación, hidroxilación de los anillos desosamina y aglicona, y degradación del conjugado cladinosa). Una comparación de HPLC y análisis microbiológicos sugiere que los metabolitos no desempeñan ningún papel en la actividad microbiológica de la azitromicina.

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

No hay datos disponibles.

### **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

##### **Núcleo de tableta:**

- Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
- Almidón de maíz
- Estearato de magnesio
- Talco

##### **Formulación de la recubierta:**

- Polvo de recubrimiento-gástrico
- Agua purificada
- Etanol 95%

#### **6.2 Incompatibilidades**

No aplica.

#### **6.3 Tiempo de Vida útil**

03 Años.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación y manipulación**

Almacénese a temperatura no mayor de 30 °C.

***No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.***

***No utilizar el producto, si observa signos visibles de deterioro.***

***Manténgase fuera del alcance de los niños.***

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

Caja de cartón dúplex por 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 120, 180, 240, 500 y 1000 tabletas recubiertas en blíster de PVC incoloro y Aluminio.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

*El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este.*

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

Fabricado por: **CSPC OUYI PHARMACEUTICAL CO. LTD. – CHINA.**

Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

**DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:**

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A – Santa Genoveva. Lurín.

Lima – Perú.

Teléf.: 626-8600

Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

**8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA**

08 / 2025