

## FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZITROMAX 250 mg cápsulas duras  
ZITROMAX 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco  
ZITROMAX 250 mg polvo para suspensión oral en sobre  
ZITROMAX 500 mg polvo para suspensión oral en sobre  
ZITROMAX 1000 mg polvo para suspensión oral en sobre  
ZITROMAX 500 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- ZITROMAX 250 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene 250 mg de azitromicina base (equivalentes a 265,05 mg de azitromicina dihidrato).
- ZITROMAX 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco:
  - el frasco de 15 ml contiene 600 mg de azitromicina base (equivalentes a 628,92 mg de azitromicina dihidrato)
  - el frasco de 30 ml contiene 1200 mg de azitromicina base (equivalentes a 1257,84 mg de azitromicina dihidrato)
  - el frasco de 37,5 ml contiene 1500 mg de azitromicina base (equivalentes a 1572,3 mg de azitromicina dihidrato)En los tres formatos, la suspensión reconstituida contiene 200mg/5ml de azitromicina base (equivalentes a 209,64 mg de azitromicina dihidrato/5 ml).
- ZITROMAX 250 mg, 500 mg y 1000 mg polvo para suspensión oral en sobre: cada sobre contiene respectivamente:
  - 250 mg de azitromicina base (equivalentes a 262,05 mg de azitromicina dihidrato).
  - 500 mg de azitromicina base (equivalentes a 524,05 mg de azitromicina dihidrato).
  - 1000 mg de azitromicina base (equivalentes a 1048,11 mg de azitromicina dihidrato).
- ZITROMAX 500 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene 500 mg de azitromicina base (equivalentes a 524,10 mg de azitromicina dihidrato).

Excipientes:

- ZITROMAX 500 mg comprimidos contiene 14,40 mg de lactosa.
- ZITROMAX 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco contiene 3,9 g de sacarosa por cada 5 ml.
- ZITROMAX 250 mg, 500 mg y 1000 mg polvo para suspensión oral en sobre contienen respectivamente 2,4 g, 4,8 g y 9,6 g de sacarosa por sobre.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

- Cápsula dura  
De color blanco con el logo Pfizer y las siglas “ZTM 250” impreso en negro.
  - Polvo para suspensión oral en frasco  
Polvo de color blanco que se presenta en frasco. Tras su reconstitución con agua, se obtiene una suspensión blanquecina.
-

- Polvo para suspensión oral en sobre  
Polvo de color blanco que se presenta en sobre. Tras su reconstitución con agua, se obtiene una suspensión blanquecina.
- Comprimido recubiertos con película  
De color blanco y forma capsular marcadas con las siglas “ZTM 500”.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

ZITROMAX está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por gérmenes sensibles (ver sección 5.1).

**Infecciones del aparato respiratorio superior e inferior**, tales como otitis media, sinusitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía.

Para el tratamiento de la faringoamigdalitis debida a *Streptococcus pyogenes*, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática, la penicilina es el fármaco de primera elección. Azitromicina es generalmente eficaz en la erradicación de estreptococos de la orofaringe; sin embargo, no se dispone aún de datos que establezcan la eficacia de azitromicina en la prevención de la fiebre reumática.

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

**Enfermedades de transmisión sexual:**

- uretritis y cervicitis no complicadas
- chancroide

Debe descartarse una posible infección sifilítica concomitante, debido a que requiere tratamiento específico.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

### **4.2. Posología y forma de administración**

ZITROMAX debe administrarse en una sola dosis al día.

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso y tipo de infección del paciente, de la siguiente manera:

#### Adultos

La dosis a administrar es de 500 mg al día durante 3 días consecutivos (dosis total de 1500 mg). Como alternativa, la misma dosis total (1500 mg) puede ser administrada durante 5 días, con una dosis de 500mg el primer día, seguida de 250 mg diarios del día 2 al 5.

Para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual la dosis es de 1000 mg, tomada como dosis oral única.

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis.

#### Niños y adolescentes

En general, con la única excepción del tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica, la dosis recomendada es de 10 mg/kg/día, administrados en una sola toma, durante 3 días consecutivos (Dosis máxima de 30 mg/kg). Como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante 5 días, administrando 10 mg/kg el primer día, para continuar con 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes. Para niños que pesen menos de 15 kg, la suspensión debe medirse lo más exacta posible. Para niños que pesen 15 kg o más se seguirá la pauta posológica siguiente en función del peso:

- < 15 Kg: 10 mg/Kg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 10 mg/kg el primer día, seguidos de 5 mg/Kg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.
- 15-25 Kg: 200 mg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 200 mg el primer día, seguidos de 100 mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.
- 26-35 Kg: 300 mg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 300 mg el primer día, seguidos de 150 mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.
- 36-45 Kg: 400 mg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.

Más de 45 Kg: La misma dosis que para los adultos.

Para el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica, la dosis recomendada es de 20 mg/kg/día durante 3 días consecutivos (dosis máxima diaria de 500 mg).

La dosis máxima total recomendada para niños es de 1500 mg.

Basándose en datos de farmacocinética pediátrica, una dosis de 20 mg/kg es similar a una dosis de 1200 mg en adultos, pero con mayor C<sub>max</sub>.

Zitromax en cápsulas o en comprimidos sólo debe administrarse a niños que pesen más de 45 kg. Se debe administrar comprimidos sólo a niños capaces de tragarlos.

#### Pacientes con alteración de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10 – 80 ml/min). Zitromax debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### Pacientes con alteración de la función hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función hepática de leve (Child-Pough clase A) a moderada (Child-Pough clase B). No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteraciones de la función hepática más grave (Child-Pough clase C) (ver sección 4.4).

#### **Forma de administración**

Sólo la formulación de ZITROMAX 250 mg cápsulas duras debe ser administrada una hora antes o dos horas después de las comidas. El resto de las formulaciones no interacciona con alimentos. (ver sección 4.5 y sección 5.2).

- Cápsulas y comprimidos: deben ser ingeridos enteros con agua.
- Polvo para suspensión oral en frasco: para más información, ver sección 6.6.
- Polvo para suspensión oral en sobre: verter el contenido del sobre en un vaso con un tercio de agua y mezclar bien. Ingerir inmediatamente.

### 4.3. Contraindicaciones

ZITROMAX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina o a cualquiera de los excipientes contenidos en su formulación (ver sección 6.1), así como a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo 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.

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 con amenaza para la vida (ver sección 4.8.). Debe realizarse un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

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 pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina (ver sección 5.2).

Durante el tratamiento con otros macrólidos, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y *torsade de pointes*. No puede descartarse un efecto similar para azitromicina en pacientes con mayor riesgo de sufrir prolongación de la repolarización cardíaca (ver sección 4.8), por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a pacientes:

- con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA y III, cisaprida y terfenadina.
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

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).

En niños menores de 6 meses, la evidencia de seguridad de azitromicina es limitada.

#### Advertencia sobre excipientes:

Zitromax 500 mg comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Las especialidades ZITROMAX 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco y las especialidades ZITROMAX 250 mg, 500 mg y 1000 mg polvo para suspensión oral en sobre contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

ZITROMAX 1000 mg polvo para suspensión oral en sobre contiene 9,6 g de sacarosa por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

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

### Antiácidos

En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. En pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente.

### 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.

### Didanosina

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos HIV positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

### Digoxina

Ciertos antibióticos macrólidos alteran el metabolismo microbiano de la digoxina (en el intestino) en algunos pacientes. En pacientes tratados conjuntamente con azitromicina y digoxina debe tenerse en cuenta la posibilidad de una elevación de los niveles plasmáticos de esta última.

### Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucuronido. 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, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

### Antiarrítmicos (Amiodarona, Propafenona)

La administración conjunta de azitromicina y antiarrítmicos puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad, alargando el intervalo QT, pudiendo provocar una arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 4.4)

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.

### Derivados ergotamínicos

Debido a la posibilidad teórica de ergotismo se debe evitar el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotamínicos tales como ergotamina o dihidroergotamina (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).

### 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) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última.

### Anticoagulantes orales tipo 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 comunicado 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.

### 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 fármacos. 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 es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

#### 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 han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no

puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

#### 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° 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.

#### Alimentos

La formulación de ZITROMAX 250 mg cápsulas duras debe ser administrada una hora antes o dos horas después de las comidas.

Las formulaciones de ZITROMAX 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco, ZITROMAX 250 mg, 500 mg y 1000 mg polvo para suspensión oral en sobre y ZITROMAX 500 mg comprimidos con cubierta pelicular no presentan interacción con alimentos. (ver sección 4.2 y sección 5.2).

### **4.6. Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

No existen datos clínicos del uso de azitromicina en mujeres embarazadas.

Se han realizado estudios de reproducción en animales a dosis superiores de las consideradas tóxicas para la madre. En estos estudios, no se pone de manifiesto que haya efectos nocivos en el feto debido a la azitromicina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, debe utilizarse azitromicina durante el embarazo sólo en casos claramente necesarios.

#### **Lactancia**

No hay datos con respecto a la secreción en la leche materna. Ya que varios medicamentos son secretados en leche materna, la azitromicina no debe usarse en el tratamiento de mujeres lactantes a no ser que el médico considere que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el niño.

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

No existen evidencias de que ZITROMAX tenga efectos en la capacidad de conducir o manejar maquinaria. No obstante, debido a que durante tratamiento con ZITROMAX se han notificado casos de somnolencia y mareos, el paciente debe tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca como le puede afectar la toma de ZITROMAX de forma individual.

### **4.8. Reacciones adversas**



Azitromicina se tolera bien y con una baja incidencia de reacciones adversas. La mayoría de dichas reacciones registradas en los ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada, y reversibles tras la interrupción del fármaco. Aproximadamente el 0,7% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en un régimen posológico de 5 días de duración interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. La mayor parte de las mismas estaban relacionadas con el sistema gastrointestinal, y consistieron en náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Reacciones adversas potencialmente graves como angioedema e ictericia colestática se registraron de forma excepcional.

Durante los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas, clasificadas por órganos y sistemas y se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. (*Muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ); *Frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *Poco frecuentes* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); *Raros* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); *Muy raros* ( $< 1/10.000$ ); *No conocida* (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)).

En la tabla que figura a continuación se recogen las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en los notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización (las reacciones adversas notificadas en la fase poscomercialización aparecen en cursiva):

<b>Órgano o sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Candidiasis, candidiasis oral, infección vaginal	Poco frecuente
	<i>Colitis pseudomembranosa</i> (ver sección 4.4)	No conocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Leucopenia, neutropenia	Poco frecuente
	<i>Trombocitopenia, anemia hemolítica</i>	No conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Angioedema, hipersensibilidad	Poco frecuente
	<i>Reacción anafiláctica</i> (ver sección 4.4)	No conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Anorexia	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Nerviosismo	Poco frecuente
	Agitación	Rara
	<i>Agresividad, ansiedad</i>	No conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo, cefalea, parestesia, disgeusia	Frecuente
	Hipoestesia, somnolencia, insomnio	Poco frecuente
	<i>Síncope, convulsión, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis</i> (ver sección 4.4)	No conocida
<b>Trastornos oculares</b>	Alteración visual	Frecuente
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Sordera	Frecuente
	Audición alterada, acúfenos.	Poco frecuente
	Vértigo	Rara
<b>Trastornos cardiacos</b>	Palpitaciones	Poco frecuente
	<i>Torsade de pointes, arritmia</i>	No conocida

	(ver sección 4.4), <i>incluyendo taquicardia ventricular</i>	
<b>Trastornos vasculares</b>	<i>Hipotensión</i>	No conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea, dolor abdominal, náusea, flatulencia	Muy frecuente
	Vómitos, dispepsia	Frecuente
	Gastritis, estreñimiento	Poco frecuente
	<i>Pancreatitis y cambio de color de la lengua</i>	No conocida
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Hepatitis	Poco frecuente
	Función hepática anormal	Rara
	<i>Insuficiencia hepática*</i> (ver sección 4.4), <i>hepatitis fulminante, necrosis hepática, ictericia colestática</i>	No conocida
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	Erupción, prurito	Frecuente
	Síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilidad, urticaria	Poco frecuente
	<i>Necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme</i>	No conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<i>Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.</i>	No conocida
<b>Trastornos generales y alteraciones e el lugar de administración</b>	Fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, edema, malestar general, astenia	Poco frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>	Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre	Frecuente
	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre	Poco frecuente
	<i>QT prolongado en el electrocardiograma</i> (ver sección 4.4)	No conocida

que raramente pudiera resultar mortal

#### 4.9. Sobredosis

Se han descrito casos de sobredosis en pacientes que recibieron dosis de hasta 8 veces (4 gramos) la dosis recomendada en los que los acontecimientos adversos ocurridos fueron similares a los acontecidos a las dosis habituales. En caso de sobredosis, están indicadas medidas de soporte y sintomáticas generales.

No hay datos acerca de los efectos de la diálisis en la eliminación de azitromicina. No obstante, debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, no es de esperar que sea dializable de forma significativa.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: macrólidos. Código ATC: S01AA26

Azitromicina es el primero de una subclase de los antibióticos macrólidos, conocidos como azálidos que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.

#### **Sensibilidad:**

Los puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias ( $\mu\text{g/ml}$ ) recomendados por la NCCLS deberán interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:

Especie	Sensible	Sensibilidad intermedia	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 2$	4	$\geq 8$
<i>Haemophilus</i> spp.*	$\leq 4$		
<i>Streptococcus</i> spp.	$\leq 0,5$	1	$\geq 2$

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. La información que se proporciona a continuación solamente constituye una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a azitromicina.

\*La actual falta de datos sobre las cepas resistentes excluye definir otra categoría que no sea la de sensible. Si las CMI en las cepas producidas dieran lugar a algo diferente a la categoría sensible, se enviarían a un laboratorio de referencia para más análisis.

### Rango europeo de resistencias adquiridas

#### **SENSIBLES**

##### **Aerobios gram positivos**

*Streptococcus alfa hemolíticos* (Grupo *viridans*)

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes* (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A)\*

Otros estreptococos

*Staphylococcus aureus* meticilín-sensibles\*

##### **Aerobios gram negativos**

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*  
*Legionella pneumophila*  
*Neisseria gonorrhoeae* \*  
*Haemophilus ducreyi*  
*Bordetella pertussis*

#### **Anaerobios**

*Bacteroides fragilis* y *Bacteroides* spp.  
*Peptococcus* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Fusobacterium necrophorum*

#### **Otros microorganismos**

*Chlamydia pneumoniae* (TWAR)  
*Mycoplasma pneumoniae*\*  
*Chlamydia trachomatis*\*  
*Mycoplasma hominis*\*  
*Treponema pallidum*  
*Mycobacterium avium-intracelular*  
*Ureaplasma urealyticum*

### **RESISTENTES**

#### **Aerobios gram positivos**

*Staphylococcus* meticilín-resistentes

#### **Aerobios gram negativos**

*Enterobacteriaceae*  
*Pseudomonas*  
*Acinetobacter*

\* La eficacia clínica ha sido demostrada en aislados sensibles de estos gérmenes, en las indicaciones clínicas aprobadas.

#### **Resistencias:**

La resistencia a los macrólidos podría ser debida a la producción, tanto inducida como constitutiva, de un enzima que metila los lugares de los ribosomas a los que se une la molécula del macrólido y de ese modo, se excluye su unión a la subunidad 50s del ribosoma. Un segundo mecanismo de resistencia está mediado por una bomba de reflujos que impide al macrólido alcanzar su diana a nivel intracelular.

Azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a eritromicina, incluyendo *Enterococcus faecalis* y la mayoría de las cepas de estafilococos meticilín-resistentes.

Azitromicina, al no presentar en su estructura anillo  $\beta$ -lactámico, es activa frente a cepas de microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas.

Al igual que con todas las terapias antibióticas, la selección empírica del antibacteriano debe tener en consideración los datos epidemiológicos sobre los modelos de resistencia de los patógenos potenciales.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Tras su administración por vía oral a voluntarios sanos, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37% (los comprimidos de azitromicina presentan una biodisponibilidad superior a la de las cápsulas). El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas ( $T_{max}$ ) es de 2-3 horas. La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días.

La formulación de ZITROMAX 250 mg cápsulas duras, administrada tras una comida copiosa, puede ver disminuida su biodisponibilidad en al menos un 50%, por lo que debe administrarse una hora antes o dos horas después de las comidas (ver sección 4.2 y sección 4.5).

#### Distribución

La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable dependiendo de la concentración alcanzada en plasma, oscilando entre un 51% a 0,02  $\mu\text{g/ml}$  y un 7% a 2  $\mu\text{g/ml}$ .

Los estudios de farmacocinética en humanos han demostrado unos niveles tisulares de azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima), lo que indica que la fijación tisular del fármaco es importante. Las elevadas concentraciones de azitromicina obtenidas en pulmón, amígdalas y próstata se mantienen aun cuando las concentraciones en suero o plasma disminuyen por debajo de los niveles detectables. Tras una dosis única de 500 mg, las concentraciones en los tejidos diana, como pulmón, amígdalas y próstata superan las  $\text{CIM}_{90}$  de los patógenos habituales.

No hay datos clínicos disponibles sobre la distribución de azitromicina a la placenta y al líquido cefalorraquídeo.

#### **Metabolismo/Eliminación**

Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, mayoritariamente en las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, o por hidrólisis del conjugado cladinosa. Estos metabolitos no parecen poseer actividad microbiológica.

#### **Farmacocinética en situaciones clínicas especiales**

##### Ancianos

En voluntarios ancianos (> 65 años), los valores del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo (AUC) tras un régimen de 5 días de tratamiento, fueron ligeramente más altos que los observados en voluntarios jóvenes (<40 años), pero esta diferencia carece de significación clínica y, por consiguiente, no es necesario recomendar ajustes de la dosificación.

##### Alteración renal

En sujetos con alteración de la función renal de leve a moderada (Tasa de filtración glomerular 10 – 80 ml/min) no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos tras la administración de una dosis única de 1 g de azitromicina. En pacientes con alteración renal grave (Tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) frente a los pacientes con función renal normal se observaron las siguientes diferencias en los parámetros farmacocinéticos:  $\text{AUC}_{0-120}$  (8,8  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  versus 11,7  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ),  $C_{max}$  (1,0  $\mu\text{g/ml}$  versus 1,6  $\mu\text{g/ml}$ ) y  $\text{CLr}$  (2,3 ml/min/kg versus 0,2 ml/min/kg).

##### Alteración hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve (Child-Pough clase A) a moderada (Child-Pough clase B) no hay evidencia de cambios importantes de la farmacocinética sérica de azitromicina comparada con la de pacientes con función hepática normal. En estos pacientes parece que el aclaramiento urinario de azitromicina aumenta, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave (Child Pough clase C).

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

En varios tejidos (por ejemplo, ojo, ganglios de la raíz dorsal, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo y/o páncreas) de ratones, ratas y perros se observó fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos). tras dosis múltiples de azitromicina La fosfolipidosis se observó, en la misma medida, en tejidos de ratas y perros neonatales. Este efecto se vio que era reversible al cesar el tratamiento con azitromicina. Se desconoce la trascendencia de las conclusiones para animales y humanos.

Otros estudios preclínicos no pusieron de manifiesto riesgos especiales para el ser humano de acuerdo a los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad sobre la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

*Cápsulas duras:* Lactosa anhidra, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, almidón de maíz, gelatina, dióxido de titanio (E171) y tinta negra compuesta por lecitina de soja, óxido de hierro negro (E172), antiespumante DC 1510, alcohol N-butílico, alcohol metilado industrial 74 OP y laca especial para tintas (Shellac).

*Polvo para suspensión oral en frasco:* Sacarosa, fosfato de sodio tribásico anhidro, hidroxipropil celulosa, goma xantán y sabores artificiales de cereza, vainilla y plátano.

*Polvo para suspensión oral en sobre:* Sacarosa, fosfato de sodio tribásico anhidro, hidroxipropil celulosa, goma xantán y sabores artificiales de cereza, vainilla y plátano.

*Comprimidos recubiertos con película:* Almidón pregelatinizado, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, lactosa, hidroxipropil metilcelulosa, dióxido de titanio (E171) y triacetina.

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3. Período de validez**

ZITROMAX 250 mg cápsulas duras: 4 años

ZITROMAX 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco (polvo sin reconstituir): 4 años.

La suspensión oral reconstituida es estable a temperatura ambiente durante un período de 10 días, tras el cual debe ser desechada.

ZITROMAX 250 mg, 500 mg y 1000 mg polvo para suspensión oral en sobre: 4 años

ZITROMAX 500 mg comprimidos recubiertos con película: 2 años

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

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar.  
Conservar en el envase original.

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

Las *cápsulas* se acondicionan en blisters de aluminio PVC/PVC.  
ZITROMAX 250 mg cápsulas duras se presenta en envases de 6 cápsulas.

El *polvo para suspensión oral en frascos* se acondiciona en un frasco de vidrio topacio, cerrado con una cápsula de aluminio.

ZITROMAX 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral se presenta en frascos de 15 ml, 30 ml y 37,5 ml. Se incluye una jeringa dosificadora con tres tipos de escalas: en kg (de 0 a 40 kg) en función del peso corporal; en ml (de 0 a 10 ml) en función del volumen de suspensión y en mg (de 0 a 400 mg) en función de la cantidad de principio activo.

El *polvo para suspensión oral en sobres* se acondiciona en sobres de aluminio polietileno Surlim.  
ZITROMAX 250 mg polvo para suspensión oral en sobre se presenta en envases con 6 sobres monodosis.  
ZITROMAX 500 mg polvo para suspensión oral en sobre se presenta en envases con 3 sobres monodosis.  
ZITROMAX 1000 mg polvo para suspensión oral en sobre se presenta en envases con 1 sobre monodosis.

Los *comprimidos* se acondicionan en blisters de PVC.  
ZITROMAX 500 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en envases de 3 ó 150 comprimidos (envase clínico).

#### **6.6. Instrucciones de uso y manipulación**

##### Sobres, Cápsulas y Comprimidos

Para más información, consultar la sección 4.2.

##### Instrucciones para la reconstitución del polvo para suspensión oral en frasco

El polvo para suspensión puede superar la señal de nivel marcada en el frasco. Este hecho es normal y se debe a la densidad específica del preparado.

##### Suspensión oral:

Invierta el frasco y agítelo suavemente hasta que todo el polvo se mueva libremente. Abra el frasco presionando sobre el tapón con fuerza y girándolo al mismo tiempo. Agregue la siguiente cantidad de agua en función del tamaño del frasco (para ello puede utilizar la jeringa dosificadora que se acompaña):

Frasco de 15 ml: 10 ml de agua  
Frasco de 30 ml: 15 ml de agua  
Frasco de 37,5 ml: 19 ml de agua

Coloque el tapón de plástico perforado y presiónelo hasta que quede introducido en la boca del frasco. Cierre el frasco con la tapa metálica. Agite enérgicamente hasta conseguir una suspensión homogénea y cada vez que se utilice. El nivel de la suspensión quedará en la marca de enrase de la etiqueta. Cada 5 ml de suspensión reconstituida contendrán 200 mg de azitromicina.

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

PFIZER, S.L.  
Avda. de Europa 20-B  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)

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

ZITROMAX 250 mg cápsulas duras:	59.616
ZITROMAX 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco:	59.615
ZITROMAX 250 mg polvo para suspensión oral en sobre:	59.620
ZITROMAX 500 mg polvo para suspensión oral en sobre:	60.066
ZITROMAX 1000 mg polvo para suspensión oral en sobre:	60.065
ZITROMAX 500 mg comprimidos con cubierta pelicular:	61.272

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

ZITROMAX 250 mg cápsulas duras: 16 de diciembre de 1992 / 30 de marzo de 2003  
ZITROMAX 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco: 16 de diciembre de 1992 / 30 de marzo de 2003  
ZITROMAX 250 mg polvo para suspensión oral en sobre: 16 de diciembre de 1992 / 30 de marzo de 2003  
ZITROMAX 500 mg polvo para suspensión oral en sobre: 29 de julio de 1993 / 30 de marzo de 2003  
ZITROMAX 1000 mg polvo para suspensión oral en sobre: 29 de julio de 1993 / 30 de marzo de 2003  
ZITROMAX 500 mg comprimidos recubiertos con película: 19 de septiembre de 1996 / 30 de marzo de 2003

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

ENERO 2011