

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Benel 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 ml de suspensión oral reconstituida contiene 200 mg de azitromicina como dihidrato.

Cada 1 ml de suspensión oral reconstituida contiene 40 mg de azitromicina como dihidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada 5 ml de suspensión oral reconstituida contiene 3,62 g de sacarosa, almidón de trigo (trazas) y glucosa (trazas).

Cada ml de suspensión oral reconstituida contiene 0,72 g de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral en frasco.

Polvo seco para suspensión oral de color marfil y olor afrutado y suspensión reconstituida de aspecto lechoso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Azitromicina no es el tratamiento empírico de primera elección de infecciones en áreas donde la prevalencia de cepas resistentes sea del 10% o superior (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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

La dosis total de azitromicina es de 1.500 mg distribuida en 3 días (500 mg una vez al día). Como alternativa, la misma dosis se puede administrar durante un periodo de 5 días (500 mg como dosis única el primer día, seguida de 250 mg una vez al día).

En la uretritis y cervicitis no complicadas producidas por *Chlamydia trachomatis*, la dosis es de 1.000 mg como dosis única oral.

En la sinusitis, el tratamiento se dirige a adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad.

Hay otras formas farmacéuticas disponibles para pacientes con un peso superior a 45kg.

Población pediátrica de menos de 45 kg de peso

Azitromicina suspensión debe usarse en niños de menos de 45 kg de peso. Las siguientes recomendaciones se refieren a la suspensión reconstituida de 40 mg / ml (200 mg / 5ml).

Exceptuando el tratamiento de la faringitis estreptocócica, la dosis total recomendada en niños de 1 año o más, es de 30 mg / kg, administrados en una sola toma diaria de 10 mg/kg durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis puede ser administrada durante un periodo de 5 días, administrando una dosis única de 10 mg/kg el primer día, para continuar con una dosis única de 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

Para niños con un peso entre 10 kg y 15 kg, la suspensión de azitromicina debe medirse con la mayor precisión posible con la ayuda de la jeringa dosificadora incluida, que está graduada en divisiones de 0,5 ml, suministrando 20 mg de azitromicina en cada división.

Para niños con un peso de 15 kg o más, azitromicina suspensión debe administrarse con ayuda de una cuchara dosificadora que suministra una dosis de 2,5, 3,75 o 5 ml, correspondientes a 100, 150 o, 200 mg de azitromicina respectivamente, en función de la pauta posológica siguiente:

Peso (kg)	3 días de tratamiento*	5 días de tratamiento*	Contenido del frasco
10-15	10 mg/ kg al día en una sola toma, del día 1 al 3	10 mg/ kg una vez al día el primer día, seguidos de 5 mg/ kg una vez al día, del día 2 al 5	15 ml
16-25	200 mg al día (5 ml) en una sola toma, del día 1 al 3	200 mg una vez al día (5 ml) el primer día, seguidos de 100 mg una vez al día (2,5 ml), del día 2 al 5	15 ml
26-35	300 mg al día (7,5ml) en una sola toma, del día 1 al 3	300 mg una vez al día (7,5ml) el primer día, seguidos de 150 mg una vez al día (3,75 ml), del día 2 al 5	22,5 ml
35-45	400 mg al día (10 ml) en una sola toma, del día 1 al 3	400 mg una vez al día (10 ml) el primer día, seguidos de 200 mg una vez al día (5 ml), del día 2 al 5	30 ml
>45	La misma dosis que para los adultos		37,5 ml

* Se recomienda usar diferentes dosis para el tratamiento de la faringitis estreptocócica y se describen más abajo.

Niños de 2 años de edad o mayores para el tratamiento de la faringitis estreptocócica: la dosis recomendada de azitromicina es de 10 mg/kg ó 20 mg/kg durante 3 días, en la que no se debe exceder de la dosis máxima diaria de 500 mg. No obstante, la penicilina sigue siendo el fármaco de primera elección en el tratamiento de la faringitis causada por *Streptococcus pyogenes*, junto a la profilaxis del reumatismo agudo (ver sección 4.1).

La dosis máxima para niños está correlacionada con la dosis frecuente en adultos, siendo esta de 1.500 mg de azitromicina.

Sinusitis

Para el tratamiento de la sinusitis, se dispone de datos limitados para niños menores de 16 años.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada se utiliza la misma dosis que en el caso de los adultos. Dado que las personas de edad avanzada pueden ser pacientes que estén desarrollando enfermedades proarrítmicas, se recomienda especial precaución debido al riesgo de producirse arritmia cardíaca y torsades de pointes, (ver sección 4.4)

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/ min) (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pough clase A ó B) (ver secciones 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Azitromicina suspensión debe administrarse como una dosis diaria única. La suspensión se puede tomar con o sin comida.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones alérgicas

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

Insuficiencia Renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un aumento del 33% en la exposición sistémica de la azitromicina (ver sección 5.2)

Insuficiencia hepática

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida (ver sección 4.8.). Algunos pacientes puede que hayan padecido anteriormente enfermedades hepáticas o puede que estén en tratamiento con otros medicamentos hepatotóxicos.

En caso de signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática, deberán realizarse inmediatamente análisis/pruebas de la función hepática. El tratamiento con azitromicina deberá interrumpirse si se confirma la disfunción hepática.

Alcaloides ergóticos y azitromicina

En pacientes que reciben derivados de ertgotamina el ergotismo se precipita con la coadministración de algunos antibióticos macrólidos. No existen datos sobre la posibilidad de una interacción entre derivados de ergotamina y azitromicina. Sin embargo, debido al potencial teórico de ergotismo, azitromicina y los derivados de ergotamina no se deben coadministrar. Al igual que cualquier preparado con antibiótico, se debe prestar atención a los posibles síntomas de las sobreinfecciones causadas por agentes no sensibles, incluyendo los hongos.

Prolongación QT

Se ha visto en el tratamiento con otros antibióticos macrólidos incluyendo azitromicina (ver sección 4.8 una prolongación de la repolarización cardiaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardiaca y *torsade de pointes*.

Por lo tanto, debido a que las situaciones siguientes pueden producir un aumento de riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo *torsade des pointes*) lo que puede producir parada cardiaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada) tales como pacientes:

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

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:

Azitromicina polvo para suspensión oral no es adecuado para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

En zonas con elevada resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tomar en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros antibióticos.

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

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

Faringitis/amigdalitis

Azitromicina no es un medicamento de primera elección para el tratamiento de faringitis y amigdalitis causadas por *Streptococcus pyogenes*. Para estas afecciones y para la profilaxis de fiebre reumática aguda, la penicilina es el tratamiento de primera elección.

Sinusitis

A menudo, azitromicina no es el medicamento de primera elección para el tratamiento de la sinusitis.

Otitis media aguda

A menudo, azitromicina no es el medicamento de primera elección para otitis media aguda.

Quemaduras infectadas

Azitromicina no está indicada para el tratamiento de quemaduras infectadas.

Enfermedades de transmisión sexual

En el caso de enfermedades de transmisión sexual, se debe excluir una infección concomitante causada por *T. pallidum*.

Sobreinfecciones

Al igual que cualquier preparado con antibiótico, debe prestar atención a los posibles síntomas de las sobreinfecciones causadas por agentes no sensibles, incluyendo los hongos.

Enfermedades neurológicas o psiquiátricas

Azitromicina debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Miastenia gravis

Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina (ver sección 4.8).

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

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

Tratamiento a largo plazo

No hay experiencia con respecto a la seguridad y eficacia del uso de azitromicina a largo plazo para las indicaciones mencionadas. En el caso de infecciones recurrentes frecuentes, se debe considerar el tratamiento con otro antibiótico.

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

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

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

Este medicamento contiene 3,62 g de sacarosa por 5 mililitros, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 1,97 mmoles (15.1 mg) de sodio por 500 mg de Azitromicina, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

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

Este medicamento contiene 9,05 g de sacarosa por 500mg de Azitromicina, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

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

Este medicamento contiene almidón de trigo (que puede contener gluten en cantidades de traza, inferiores a 20 ppm). Es adecuado para pacientes celíacos. Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiácidos

Durante un estudio farmacocinético de los efectos de la administración simultánea de antiácido con azitromicina, no se ha observado un cambio en la biodisponibilidad global, aunque los picos de concentraciones de azitromicina medidos en el plasma se redujeron aproximadamente un 25%. En

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

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

Cetirizina

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

Digoxina (sustrato P-gp)

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

Zidovudina

Dosis únicas de 1.000 mg y dosis múltiples de 1.200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron sólo un ligero efecto en los niveles plasmáticos o en la excreción renal de zidovudina o de su metabolito glucurónico. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de la circulación periférica. La relevancia clínica de este hallazgo no está clara, pero podría ser beneficioso para los pacientes.

Didanosina (dideoxinosina)

La administración conjunta de dosis diarias de 1.200 mg de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 voluntarios VIH-positivos, no pareció afectar la farmacocinética en estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con placebo.

Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. No parece que haya interacciones farmacocinéticas como las observadas para la eritromicina y otros macrólidos. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromo-metabolito no ocurren con azitromicina

Ergotamina

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

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

Atorvastatina:

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

Carbamazepina

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

Cimetidina

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

Anticoagulantes orales cumarínicos

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han notificado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes que reciben anticoagulantes orales cumarínicos.

Ciclosporina

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC₀₋₅ de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos medicamentos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con éstos.

Efavirenz

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Fluconazol

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

Indinavir

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado tres veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Midazolam

En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administran 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 Cmax del sildenafil o de su principal metabolito circulante.

Terfenadina

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

Al igual que con otros macrólidos, azitromicina en combinación con terfenadina se debe administrar con precaución.

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 el Día 1 y 250 mg el Día 2 con 0,125 mg de triazolam el 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^o no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

Cisaprida

Cisaprida se metaboliza en el hígado por la enzima CYP3A4. Dado que los macrólidos inhiben dicha enzima, la administración concomitante de cisaprida podría causar aumento en la prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y torsade de pointes.

Astemizol, alfentanilo

No se dispone de datos sobre interacciones con astemizol y alfentanilo. El uso concomitante de estos medicamentos con azitromicina debe hacerse con precaución debido a que se ha descrito la potenciación de sus efectos cuando se administran de forma simultánea con el antibiótico macrólido eritromicina.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Azitromicina no debe administrarse de forma concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en animales muestran que se produce el paso a través de la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos. No se ha confirmado la seguridad de azitromicina respecto al uso del principio activo durante el embarazo. Por consiguiente azitromicina sólo deberá administrarse durante el embarazo si el beneficio compensa el riesgo.

Lactancia

Se ha notificado que azitromicina se excreta en la leche materna, pero no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres lactantes que hayan caracterizado la farmacocinética de la excreción de azitromicina en la leche materna.

Fertilidad

En estudios de fertilidad realizados en ratas, se observó la reducción de las tasas de embarazo después de la administración de azitromicina. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocido.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia que sugieran que la azitromicina puede tener un efecto en la capacidad del paciente para conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

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

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

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

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

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

<i>Clasificación órgano-sistema</i>	<i>Muy frecuentes</i> $\geq 1/10$	<i>Frecuentes</i> $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<i>Poco frecuentes</i> $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<i>Raras</i> $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<i>Frecuencia no conocida</i>
					Arritmia incluyendo taquicardia ventricular (ver sección 4.4) Prolongación de QT del electrocardiograma (ver sección 4.4.)
<i>Trastornos vasculares</i>			Sofocos		Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			Disnea Epistaxis		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Náuseas	Gastritis Estreñimiento Flatulencia Dispepsia Disfagia Distensión abdominal Boca seca Eructos Úlceras en la boca Hipersecreción salivar Heces blandas	Decoloración de los dientes	Pancreatitis <i>Decoloración de la lengua</i>
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Hepatitis	Función hepática anormal Ictericia colestásica.	Insuficiencia hepática que raramente produjo la muerte (ver sección 4.4) Hepatitis fulminante Necrosis hepática
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Erupción Prurito Urticaria Dermatitis Piel seca Hiperhidrosis	.Reacción de fotosensibilidad	Síndrome de Stevens- Johnson Necrolisis tóxica epidérmica Eritema multiforme Erupción maculopapular
<i>Trastornos músculoesqueléticos y del sistema conjuntivo</i>			Osteoartritis Mialgia Dolor de espalda Dolor de cuello		Artralgia
<i>Trastornos</i>					Insuficiencia renal

<i>Clasificación órgano-sistema</i>	<i>Muy frecuentes</i> $\geq 1/10$	<i>Frecuentes</i> $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<i>Poco frecuentes</i> $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<i>Raras</i> $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<i>Frecuencia no conocida</i>
<i>renales y urinarios</i>			Disuria Dolor renal		aguda Nefritis intersticial
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Metrorragia Trastorno testicular Vaginitis		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			Edema Astenia Malestar Fatiga Edema de la cara Dolor en el pecho Pirexia Dolor Edema periférico		
<i>Exploraciones complementarias</i>		Disminución del recuento de linfocitos Aumento del recuento de eosinófilos Disminución del bicarbonato sanguíneo Aumento de basófilos Aumento de monocitos Aumento de neutrófilos	Aumento de aspartato aminotransferasa Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de bilirrubina sanguínea Aumento de urea en sangre Aumento de creatinina en sangre Niveles anormales de potasio en sangre Aumento de fosfatasa alcalina en sangre Aumento de cloruros Aumento de glucosa Aumento de plaquetas Disminución de hematocrito Aumento de bicarbonato Niveles de sodio anormales		
<i>Lesiones traumáticas,</i>			Complicación posterior al		

<i>Clasificación órgano-sistema</i>	<i>Muy frecuentes</i> $\geq 1/10$	<i>Frecuentes</i> $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<i>Poco frecuentes</i> $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<i>Raras</i> $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<i>Frecuencia no conocida</i>
<i>intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			procedimiento		

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

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

Comunicación de reacciones adversas sospechosas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

Las reacciones adversas que se produjeron a dosis más altas a las recomendadas fueron similares a los efectos adversos conocidos con dosis normales.

Síntomas

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

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos de uso sistémico, macrólidos.

Código ATC: J01 FA10

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

La molécula se sintetiza incorporando un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de eritromicina A. El nombre químico de azitromicina es 9-desoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homo-eritromicina A. El peso molecular es 749,0.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de azitromicina se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas, por unión a la subunidad 50S ribosómica y por tanto, la inhibición de la translocación de péptidos.

Resistencia cruzada

Generalmente, la resistencia de diferentes especies bacterianas a los macrólidos se produce mediante tres mecanismos asociados con la alteración del lugar de acción, la modificación del antibiótico o por la alteración del transporte del antibiótico (bomba de flujo). La bomba de flujo en estreptococos obedece a la presencia de los genes *mef* y da lugar a una resistencia limitada a los macrólidos (fenotipo M). La modificación en la diana está controlada por metilasas codificadas por genes *erm*.

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

Las cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sea sensible a azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina. Las cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas sensibles a meticilina (MSSA).

La inducción de resistencias significativas en ambos modelos, *in vitro* e *in vivo*, es rara, siendo ≤ 1 el aumento de dilución en CMI para *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *Enterobacteriae*, después de nueve administraciones sub-letales de principio activo y tres aumentos de dilución para *S. aureus* el desarrollo de resistencias *in vitro* causadas por mutación es rara.

Puntos de corte

Los puntos de corte de sensibilidad de azitromicina para microorganismos bacterianos típicos son:

EUCAST (2009):

- *Staphylococcus* spp.: sensible ≤ 1 mg/l y resistente > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*: sensible $\leq 0,12$ mg/l y resistente > 4 mg/l
- *Moxarella catarrhalis*: sensible $\leq 0,5$ mg/l y resistente $> 0,5$ mg/l
- *Streptococcus* spp incluyendo los grupos A, B, C, G y *Streptococcus pneumoniae*: sensible $\leq 0,25$ mg/l y resistente $> 0,5$ mg/l

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por tanto es útil disponer de la información local sobre resistencias para ciertas especies y particularmente para el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe solicitar un informe de experto cuando el uso del medicamento en algunos tipos de infección sea cuestionable por causa del nivel de prevalencia de resistencia local.

Especies en los que la resistencia adquirida puede ser un problema: La prevalencia de resistencia es igual o mayor del 10% en al menos un país de la Unión Europea.

Tabla: Espectro antibacteriano de Azitromicina

Especies	
Especies frecuentemente sensibles	
Aerobios Gram-positivos	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Sensible a eritromicina	
Sensible a penicilina	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Sensible a eritromicina	
Aerobios Gram-negativos	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Escherichia coli</i> -ETEC	
<i>Escherichia coli</i> -EAEC	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Legionella</i> spp.	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	

Sensible a eritromicina	
Sensibilidad intermedia a eritromicina	
<i>Pasteurella multocida</i>	
Anaerobios	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	
<i>Prevotella</i> spp.	
<i>Porphyromonas</i> spp.	
<i>Propionibacterium</i> spp.	
Otros microorganismos	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Listeria</i> spp.	
<i>Mycobacterium avium</i> Complex	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema	
Aerobios Gram-positivos	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Sensible a meticilina	
Coagulasa-neg. staphylococci	
Sensible a meticilina+	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Sensibilidad intermedia a penicilina	
Resistente a penicilina	
Sensibilidad intermedia a eritromicina	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Sensibilidad intermedia a eritromicina	
Grupo <i>Streptococci viridans</i>	
Sensibilidad intermedia a penicilina	
Aerobios Gram-negativos	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
Resistente a eritromicina	
Anaerobios	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
Organismos con resistencia intrínseca	
Aerobios Gram positivos	
<i>Corynebacterium</i> spp.	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Resistente a eritromicina	
Resistente a penicilina y eritromicina	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Resistente a eritromicina	
Grupo <i>Streptococci viridans</i>	

Resistente a penicilina	
Resistente a eritromicina	
Aerobios Gram negativos	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Anaerobios	
<i>Grupo Bacteroides fragilis</i>	

⁺ Resistencia mayor del 50%

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

Azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares de azitromicina considerablemente superiores (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada) que las concentraciones plasmáticas. Esto indica que el fármaco se une ampliamente en los tejidos (volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 31 l/kg). El valor de la concentración máxima media observada en plasma (C_{max}) después de una administración a dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0,4 µg/ml, 2-3 horas después de la administración. Con la dosificación recomendada no se produce acumulación plasmática/sérica. La acumulación se produce en los tejidos donde los niveles son mucho mayores que en el plasma/suero. Tres días después de la administración de 500 mg como dosis única o en dosis divididas, se hallan concentraciones de 1,3 - 4,8 microgramos/g, 0,6 - 2,3 microgramos/g, 2,0-2,8 microgramos/g y 0-0,3 microgramos/ml en el pulmón, próstata, amígdalas y plasma, respectivamente.

Los picos de concentraciones medias medidos en leucocitos periféricos, son mayores que el CMI_{90} de los patógenos más habituales.

En estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, azitromicina se acumula en los fagocitos; la liberación se promueve por fagocitosis activa. En modelos animales, este proceso parece contribuir a la acumulación tisular de la azitromicina.

La unión a proteínas plasmáticas de azitromicina en el suero es variable y oscila del 52 % a 0,005 microgramos/ml al 18% a 0,5 microgramos/ml, dependiendo de la concentración sérica.

Biotransformación y Eliminación La semivida de eliminación plasmática terminal sigue a continuación de la semivida de depleción tisular que es de 2 a 4 días. En voluntarios ancianos (> 65 años), siempre se observaron después de un tratamiento de 5 días valores de AUC superiores (29%) que en voluntarios jóvenes (<45 años). Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes; por lo tanto no se recomienda un reajuste posológico.

Aproximadamente el 12% de una dosis administrada por vía intravenosa se excreta de forma inalterada en la orina durante un periodo de 3 días; la mayor proporción durante las primeras 24 horas.

Se han encontrado concentraciones de hasta 237 microgramos/ml de azitromicina en la bilis humana junto con otros 10 metabolitos (formados por N- y O- desmetilación, por hidroxilación de los anillos de desoxamina y del anillo de glucosa, o por hidrólisis del conjugado cladinosa), 2 días después de un tratamiento de 5 días. Una comparación de los métodos de HPLC y determinación microbiológica, sugiere que los metabolitos no tienen un papel importante en la actividad microbiológica de azitromicina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Después de una dosis oral única de azitromicina de 1 g, la C_{max} media y el AUC_{0-120} aumentaron un 5,1 % y un 4,2 % respectivamente en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular de 10-80 ml/min) comparada con la función renal normal (tasa de filtración glomerular >80ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min), la C_{max} media y el AUC_{0-120} aumentaron en un 61% y un 35% respectivamente en comparación con los valores normales.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

La farmacocinética se ha estudiado en niños de 4 meses a 15 años que tomaron cápsulas, gránulos o suspensión. La C_{max} alcanzada con 10 mg/kg el día 1 seguido de 5 mg/kg de los días 2 a 5, fue ligeramente inferior a la de adultos con 224 microgramos/l en niños de 0,6 a 5 años y después de 3 días y de 383 microgramos/ml en los de edades entre 6 y 15 años. El $t_{1/2}$ a las 36 h en niños mayores estuvo dentro del rango esperado en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios con animales usando exposiciones 40 veces superiores a las que se alcanzaron con dosis terapéuticas clínicas, se encontró que azitromicina causó fosfolipidosis reversible, pero como regla general no hubo consecuencias toxicológicas asociadas. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para humanos que reciban azitromicina siguiendo las recomendaciones.

Las investigaciones electrofisiológicas han demostrado que azitromicina prolonga el intervalo QT.

Potencial carcinogénico

No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico.

Potencial mutagénico

No hay evidencia de un potencial para mutaciones genéticas y cromosómicas en modelos *in vivo* e *in vitro*.

Toxicidad reproductiva

No se han observado efectos teratogénicos en estudios de embriotoxicidad en ratas después de administración oral de azitromicina. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día produjeron ligeros retrasos en la osificación fetal y en la ganancia de peso de la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se han observado ligeros retrasos después de la administración de 50 mg/kg/día de azitromicina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Hidroxipropilcelulosa
Fosfato trisódico anhidro
Goma xantana (E-415)
Aroma de cereza (contiene maltodextrina procedente de trigo y goma arábica)
Aroma de vainilla (contiene maltodextrina procedente de trigo y de maíz y goma arábica)
Aroma de plátano (contiene maltodextrina procedente de trigo)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

Frascos cerrados: 2 años.
Después de la reconstitución: 10 días tras la reconstitución. Desechar la solución sobrante.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Frascos cerrados: No requiere condiciones especiales de conservación.
Suspensión reconstituida: Conservar por debajo de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El *polvo para suspensión oral en frasco* se acondiciona en un frasco de vidrio topacio, cerrado con una cápsula de aluminio. El tapón perforado y la jeringa que acompañan al frasco son de plástico.

Azitromicina Benel 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral se presenta en envases de un frasco de 15 ml ó 30 ml y 20 frascos de 15 ó 30 ml (envase clínico).

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.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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 y 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

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. 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

DERMOGEN FARMA, S.A.
c/ Aragoneses 15
28108 Alcobendas - Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.556

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

Septiembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo de 2017