FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Viatris 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de azitromicina (como dihidrato).

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 3 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película de color blanco y de forma capsular.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Azitromicina está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

- Sinusitis bacteriana aguda.
- Faringoamigdalitis.
- Otitis media aguda.
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
- Neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderadamente grave.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada.
- Uretritis (gonocócica y no gonocócica) y cervicitis
- Chancroide.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso, la gravedad de la infección y del lugar de la infección y de la sensibilidad del microorganismo.

La dosis y duración del tratamiento se detalla a continuación. Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

Adultos y población pediátrica con peso superior a 45 kg

	Régimen posológico 1**	**Régimen posológico 2****

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

▪ *Sinusitis bacteriana aguda ▪ Faringoamigdalitis ▪ Otitis media aguda ▪ Bronquitis crónica ▪ Neumonía adquirida en la comunidad ▪ Infecciones de la piel y tejidos blandos	Duración del tratamiento: 3 días. Administrar 500 mg al día en una única dosis.	Duración del tratamiento: 5 días. *Día 1:* administrar 500 mg al día en una única dosis *Día 2-5:* administrar 250 mg al día en una única dosis
▪ Uretritis (gonocócica y no gonocócica) ▪ Cervicitis	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis sola. En caso de infección por N. *gonorrohea*, administrar la misma dosis en combinación con ceftriaxona (250 mg).	No procede
▪ Chancroide	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis	No procede

*Sinusitis, el tratamiento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

En caso de que se sospeche infección por *Neisseria gonorrohea*, la dosis recomendada es 1.000 mg en combinación con ceftriaxona (250 mg)

Población pediátrica con peso inferior a 45 kg de peso

Se recomienda emplear Azitromicina Viatris 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral.

La dosis total recomendada en la población pediátrica de niños mayores de 1 año 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.

Faringitis estreptocócica, en niños mayores de 2 años, 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.
.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes arritmogénicos por lo que se recomienda una especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardiaca y torsade de pointes (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste posológico en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) entre 10-80 ml/min. Se debe tener precaución cuando se administra azitromicina a pacientes con TFG < 10 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B), no es necesario un reajuste posológico (ver sección 4.4).

Forma de administración

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Vía oral
Este medicamento debe administrarse como una dosis diaria única. Los comprimidos deben ser ingeridos enteros o con agua y se pueden tomar con o sin comida.

Posología

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

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).

Hipersensibilidad
Al igual que con la eritromicina y otros macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como edema angioneurótico y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (mortal en raras ocasiones) y una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han provocado síntomas recurrentes y han precisado más tiempo de observación y tratamiento.

Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instaurar un tratamiento adecuado. Los médicos deben ser conscientes de que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspenda el tratamiento sintomático.

Hepatotoxicidad
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 en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

Alcaloides ergóticos y azitromicina
En pacientes que reciben derivados ergóticos, 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 administrar de forma conjunta (ver sección 4.5).

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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 colecto mía. 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.

Insuficiencia renal
En pacientes con una 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), por lo que azitromicina se debe utilizar con precaución en este tipo de pacientes.

Prolongación del intervalo 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 de Pointes) lo que puede producir parada cardiaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades arritmogénicas 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 antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina).
- Con alteraciones electrolíticas, particularmente en casos de hipopotasemia o hipomagnesemia.
- Con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca grave.

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).

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:
Las presentaciones en comprimidos recubiertos con película y las cápsulas duras de azitromicina no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

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

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

Se ha notificado estenosis pilórica hipertrófica infantil tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida). Se debe informar a los padres y cuidadores para que contacten con su médico si aparece vómito o irritabilidad con la alimentación.

Advertencia sobre excipientes:
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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%. Los pacientes en tratamiento con azitromicina por vía oral y antiácidos no deben tomar dichos medicamentos 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 1.200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH positivo, no pareció afectar la farmacocinética en estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con placebo.

Digoxina y colchicina
Se ha notificado que la administración conjunta de antibióticos macrólidos, incluyendo la azitromicina con sustratos de la glicoproteína P como la digoxina y la colchicina, resultó en un aumento de los niveles séricos del sustrato de glicoproteína P. Por lo tanto se debe considerar la posibilidad de un aumento de la concentración sérica del sustrato, si la azitromicina y el sustrato de glicoproteína P como la digoxina son administrados conjuntamente. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

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

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT
Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos,
antipsicóticos y algunos antiinfecciosos, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver sección 4.4).

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

Citocromo P450
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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un metabolismo significativo 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 post-comercialización, de rabdomiólisis 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, sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de esta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con azitromicina.

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 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 estos.

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.

Hidroxicloroquina
La azitromicina se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que pueden inducir arritmia cardíaca (p. ej., hidroxicloroquina). Ver sección 4.4.

Indinavir
La administración conjunta de una dosis única de 1.200 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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).

Sildenafilo
En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y Cmax del sildenafilo o de su principal metabolito circulante.

Terfenadina
No hay evidencia de interacción entre azitromicina y terfenadina, según lo notificado en los estudios farmacocinéticos. 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. Se debe administrar con precaución azitromicina en combinación con terfenadina.

Teofilina
En estudios en voluntarios sanos no se ha observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Triazolam
En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg 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.

Trimetoprima-sulfametoxazol
La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1.200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprima ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
En estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en animales se demostró que se produce el paso a través de la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos.
Hay una gran cantidad de datos de estudios observacionales realizados en varios países sobre la exposición a la azitromicina durante el embarazo, comparado con el uso de ningún antibiótico o el uso de otro antibiótico durante el mismo período. Si bien la mayoría de los estudios no sugieren una relación con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

efectos fetales adversos, tales como malformaciones congénitas importantes o malformaciones cardiovasculares, existen evidencias epidemiológicas limitadas de un mayor riesgo de aborto espontáneo tras la exposición a la azitromicina al inicio del embarazo.

La azitromicina solo se debe utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario y se espera que el beneficio del tratamiento supere cualquier pequeño aumento de los riesgos que puedan existir.

Lactancia
La limitada información disponible en la literatura médica publicada indica que la azitromicina está presente en la leche humana a una dosis diaria media máxima estimada de 0,1 a 0,7 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos graves de la azitromicina en lactantes.

La decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con azitromicina debe realizarse teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

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 desconocida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de azitromicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia postcomercialización *(incluidas en cursiva)* ordenadas de acuerdo al sistema de clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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 de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en las notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización.

Sistema de Clasificación órganos del sistema MedDRA	*Muy frecuentes (≥1/10)*	*Frecuentes (≥1/100 a <10)*	*Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)*	*Raras(≥1/10.000 a <1/1.000)*	*Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
Infecciones e infestaciones			Candidiasis *Infección vaginal* Neumonía Infección fúngica Infección bacteriana Faringitis Gastroenteritis Trastornos respiratorios Rinitis Candidiasis oral		Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4.)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de Clasificación órganos del sistema MedDRA	*Muy frecuentes (≥1/10)*	*Frecuentes (≥1/100 a <10)*	*Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)*	*Raras(≥1/10.000 a <1/1.000)*	*Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Eosinofilia		*Trombocitopenia* Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema Hipersensibilidad		*Reacción anafiláctica* (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			*Anorexia*		
Trastornos psiquiátricos			*Nerviosismo* Insomnio	*Agitación*	*Agresividad* *Ansiedad* Delirio Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso		*Cefalea*	*Mareo* *Somnolencia* *Disgeusia* *Parestesia*		*Síncope* *Convulsiones* *Hipoestesia* *Hiperactividad psicomotora* *Anosmia* *Ageusia* *Parosmia* Miastenia gravis (ver sección 4.4)
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			*Sordera* Trastorno del oído *Vértigo*		*Alteración de la audición, incluyendo sordera, acúfenos*
Trastornos cardiacos			*Palpitaciones*		*Torsade de Pointes (ver sección 4.4)* *Arritmia incluyendo taquicardia ventricular (ver sección 4.4)* *Prolongación de QT del electrocardiograma (ver sección 4.4)*
Trastornos vasculares			Sofocos		*Hipotensión*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	*Diarrea*	*Vómitos* Dolor abdominal Náuseas	*Estreñimiento* Disfagia Flatulencia *Dispepsia*		*Pancreatitis* *Cambios de pigmentación en la lengua*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de Clasificación órganos del sistema MedDRA	*Muy frecuentes (≥1/10)*	*Frecuentes (≥1/100 a <10)*	*Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)*	*Raras(≥1/10.000 a <1/1.000)*	*Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
			Gastritis Distensión abdominal Boca seca Eructos Ulceras en la boca Hipersecreción salivar		
Trastornos hepatobiliares				Función hepática alterada *Ictericia colestásica*	*Insuficiencia hepática que raramente resultó mortal (ver sección 4.4)* *Hepatitis fulminante* *Necrosis hepática*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			*Erupción cutánea* *Prurito* *Urticaria* Dermatitis Piel seca Hiperhidrosis	*Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS),* *Reacción de fotosensibilidad* Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	*Síndrome de Stevens-Johnson(SJS),* *necrólisis epidérmica tóxica (NET),* *eritema multiforme*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoartritis Mialgia Dolor de espalda Dolor de cuello		*Artralgia*
Trastornos renales y urinarios			Disuria Dolor renal		*Insuficiencia renal aguda* *Nefritis intersticial*
Trastornos del Aparato reproductor y de la mama			Metrorragia Trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			*Edema* *Astenia* *Malestar general* *Fatiga* Edema de la cara Dolor torácico Pirexia Dolor Edema periférico		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de Clasificación órganos del sistema MedDRA	*Muy frecuentes (≥1/10)*	*Frecuentes (≥1/100 a <10)*	*Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)*	*Raras(≥1/10.000 a <1/1.000)*	*Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
Exploraciones complementarias		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 alterados 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 alterados		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Complicación posterior a procedimientos quirúrgicos		

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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 nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 indicada la administración de carbón activo, tratamiento sintomático general y medidas para mantener 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
Azitromicina se une al componente 23S del RNA ribosómico (RNAr) en la subunidad 50s del ribosoma. Bloquea la síntesis de las proteínas inhibiendo la etapa de transpeptidación/translocación de dicha síntesis proteica.

Mecanismo de resistencia
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 expulsión). La bomba de expulsión 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.

Los dos mecanismos de resistencia a macrólidos más frecuentemente encontrados, incluyendo azitromicina, son la modificación del lugar de acción (a menudo por metilación del 23S rRNA) y la bomba de expulsión. La aparición de estos mecanismos de resistencia varía de especie a especie y dentro de la misma especie, la frecuencia de resistencia varía según la localización geográfica.

Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas en Streptococcus pneumoniae, estreptococos betahemolíticos 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 sean sensibles 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 subletales 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los puntos de corte sensibles para azitromicina para patógenos bacterianos típicos basándose en la determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) según el EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, v 6.0 (01.01.2016) se listan en la tabla que aparece a continuación:

	CMI (mg/L)	
	Sensible	Resistente
Staphylococcus spp.	≤1	>2
Streptococcus spp (grupos A, B, C y G))	≤0,25	>0,5
Streptococcus pneumoniae	≤0,25	>0,5
Haemophilus influenzae:	≤0,125	>4
Moraxella catarrhalis	≤0,25	>0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤0,25	>0,5

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
Corynebacterium diphteriae
Streptococcus pneumoniae Sensible a eritromicina Sensible a penicilina
Streptococcus pyogenes Sensible a eritromicina
Aerobios Gram-negativos
Bordetella pertussis
Escherichia coli-ECET
Escherichia coli-ECEA
Haemophilus influenzae
Haemophilus ducreyi
Legionella spp.
Moraxella catarrhalis *Sensible a eritromicina* *Sensibilidad intermedia a eritromicina*
Pasteurella multocida
Anaerobios
Fusobacterium nucleatum
Fusobacterium necrophorum
Prevotella spp
Porphyromonas spp.
Propionibacterium spp.
Otros microorganismos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Chlamydia pneumoniae *Chlamydia trachomatis*
Listeria spp.
Complejo Mycobacterium avium
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios Gram-positivos
Staphylococcus aureus Sensible a meticilina
Coagulasa-neg. Staphylococci *Sensible a meticilina+*
Streptococcus pneumoniae *Sensibilidad intermedia a penicilina* *Resistente a penicilina* *Sensibilidad intermedia a eritromicina*
Streptococcus pyogenes *Sensibilidad intermedia a eritromicina*
Grupo Streptococci viridans *Sensibilidad intermedia a penicilina*
Aerobios Gram-negativos
Moraxella catarrhalis *Resistente a eritromicina*
Anaerobios
Peptostreptococcus spp.
Organismos intrínsecamente resistentes
Aerobios Gram positivos
Corynebacterium spp.
Enterococcus spp.
Staphylococci MRSA, MRSE
Streptococcus pneumoniae *Resistente a eritromicina* *Resistente a penicilina y eritromicina*
Streptococcus pyogenes *Resistente a eritromicina*
Grupo Streptococci viridans *Resistente a penicilina* *Resistente a eritromicina*
Aerobios Gram negativos
Pseudomonas aeruginosa
Anaerobios
Grupo Bacteroides fragilis

+ Resistencia mayor del 50%.

Población pediátrica

Tras la evaluación de los estudios llevados a cabo en niños, no se recomienda el uso de azitromicina para el tratamiento de la malaria, ni en monoterapia ni en combinación con medicamentos basados en cloroquina o artemisina, ya que no se ha establecido la no inferioridad frente a los medicamentos antimaláricos recomendados en el tratamiento de la malaria no complicada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (Cmax) después de una administración a dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0,4 microgramos/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 CMI90 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.
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
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.

En voluntarios de edad avanzada (>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.

Insuficiencia renal
La farmacocinética de azitromicina en sujetos con TFG entre 10 - 80 ml/min no se vio afectada después de la administración de una dosis única de 1 gramo de azitromicina de liberación inmediata. Se han observado diferencias estadísticamente significativas en AUC_{0-120} (8,8 µg·h/ml frente a 11,7 µg·h/ml), Cmax (1,0 µg/ml frente a 1,6 µg/ml) y CLr (2,3 ml/min/kg frente a 0,2 ml/min/kg) entre los grupos con TFG < 10 ml/min y TFG > 80 ml/min.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave (ver sección 4.2).

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/l 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 (ver sección 4.2).

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 para la reproducción
No se han observado efectos teratogénicos en estudios de embriotoxicidad en ratas después de administración oral de azitromicina. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día produjeron ligeros retrasos en la osificación fetal y en el aumento 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

Excipientes del núcleo:
Almidón de maíz pregelatinizado.
Crospovidona.
Hidrogenofosfato de calcio anhidro.
Laurilsulfato de sodio.
Estearato de magnesio.

Excipientes del recubrimiento:
Hidroxipropilmetilcelulosa.
Dióxido de titanio (E 171).
Lactosa.
Triacetato de glicerol.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se acondiciona en blísteres de PVC-Aluminio.
Se presenta en envases de 3 y 150 comprimidos (envase clínico).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
C/ General Aranaz, 86
28027 - Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65557

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

Fecha de la primera autorización: 08/septiembre/2003
Fecha de la última renovación: 08/septiembre/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) https://www.aemps.gob.es

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios