

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada ml de suspensión reconstituida contiene 40 mg de azitromicina (como dihidrato).

Excipiente con efecto conocido

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene 3,624 g de sacarosa, glucosa (trazas) y almidón de trigo (trazas).

Cada ml de suspensión reconstituida contiene 0,725 g de sacarosa, glucosa (trazas) y almidón de trigo (trazas).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

4Azitromicina está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles a azitromicina (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1):

- Sinusitis bacteriana aguda.
- Otitis media bacteriana aguda.
- Faringitis, amigdalitis.
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica.
- Neumonía adquirida de la comunidad de leve a moderadamente grave.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada, por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipelas.
- Uretritis (gonocócica y no gonocócica) y cervicitis no complicadas producidas por 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

Población pediátrica de más de 45 kg de peso y 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 500 mg el primer día, seguida de 250 mg diarios del día 2 al 5.

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. Existen otras presentaciones más adecuadas para pacientes con un peso superior a 45 kg.

Población pediátrica de menos de 45 kg de peso

Este medicamento 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 (días 2 al 5).

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 1 ml, suministrando 40 mg de azitromicina en cada división.

Para niños con un peso de 15 kg o más, la suspensión de azitromicina debe administrarse con la ayuda de la jeringa dosificadora incluida 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 (7,5 ml) en una sola toma, del día 1 al 3	300 mg una vez al día (7,5 ml) el primer día, seguidos de 150 mg una vez al día (3,75 ml), del día 2 al 5	22,5 ml
36-45:	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	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 o 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

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 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) (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 o B) (ver secciones 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Vía oral

La suspensión debe ser reconstituida previa a su administración. La suspensión reconstituida es una suspensión de color blanco a casi blanco. Debe administrarse como una dosis diaria única. Puede tomarse con o sin comida.

Para las condiciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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 macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Si ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

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 tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

Debe realizarse inmediatamente 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. La administración de azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

Derivados ergotamínicos

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, debido a la posibilidad teórica de desarrollo de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Sobreinfección

Al igual que con cualquier antibiótico, se recomienda seguimiento por si aparecen signos de sobreinfección con agentes no sensibles, incluyendo de tipo fúngico.

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 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 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.

Insuficiencia renal

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), por lo que azitromicina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina, 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* (ver sección 4.8). Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo *torsade de pointes*), que puede provocar una parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (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 cardíaca o insuficiencia cardíaca 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:

Este medicamento 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.

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

Este medicamento contiene 3,6 g sacarosa/5 ml de suspensión reconstituida, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus

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

Este medicamento contiene almidón de trigo, que equivale a 60 ppm de gluten, lo que debe ser tenido en cuenta en el tratamiento de los pacientes celíacos.

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 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.

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.

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

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

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

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad para la reproducción 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 solo deberá administrarse durante el embarazo si el beneficio compensa el riesgo.

Lactancia

Se ha notificado que azitromicina se secreta en la leche materna, sin embargo, no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en madres lactantes que hayan caracterizado la farmacocinética de la excreción de azitromicina en la leche humana.

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

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia postcomercialización (*incluidas en cursiva*) 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 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	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 $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis Infección vaginal		Colitis pseudomembranosa

<i>Sistema de Clasificación Órganos</i>	<i>Muy frecuentes $\geq 1/10$</i>	<i>Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$</i>	<i>Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$</i>	<i>Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$</i>	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>
			Neumonía Infección fúngica Infección bacteriana Faringitis Gastroenteritis Trastornos respiratorios Rinitis Candidiasis oral		(ver sección 4.4.)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Leucopenia Neutropenia Eosinofilia		<i>Trombocitopenia</i> <i>Anemia hemolítica</i>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Angioedema Hipersensibilidad		<i>Reacción anafiláctica</i> (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			<i>Anorexia</i>		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			<i>Nerviosismo</i> <i>Insomnio</i>	<i>Agitación</i>	<i>Agresividad</i> <i>Ansiedad</i> <i>Delirio</i> <i>Alucinaciones</i>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea	<i>Mareo</i> <i>Somnolencia</i> <i>Disgeusia</i> <i>Parestesia</i>		<i>Síncope</i> <i>Convulsiones</i> <i>Hipoestesia</i> <i>Hiperactividad psicomotora</i> <i>Anosmia</i> <i>Ageusia</i> <i>Parosmia</i> <i>Miastenia gravis</i> (ver sección 4.4)
<i>Trastornos oculares</i>			Alteración visual		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			<i>Sordera</i> Trastorno del oído <i>Vértigo</i>		<i>Alteración de la audición, incluyendo sordera, acúfenos</i>
<i>Trastornos cardiacos</i>			<i>Palpitaciones</i>		<i>Torsade de Pointes</i> (ver sección 4.4) <i>Arritmia incluyendo taquicardia ventricular</i> (ver sección 4.4) <i>Prolongación de QT del electrocardiograma</i> (ver sección 4.4)

<i>Sistema de Clasificación Órganos</i>	<i>Muy frecuentes $\geq 1/10$</i>	<i>Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$</i>	<i>Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$</i>	<i>Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$</i>	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>
<i>Trastornos vasculares</i>			Sofocos		<i>Hipotensión</i>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			Disnea Epistaxis		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Náuseas	Estreñimiento Flatulencia Dispepsia Gastritis Disfagia Distensión abdominal Boca seca Eructos Úlceras en la boca Hipersecreción salivar		<i>Pancreatitis</i> <i>Cambios de pigmentación en la lengua</i>
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Función hepática alterada <i>Ictericia colestásica</i>	<i>Insuficiencia hepática que raramente resultó mortal (ver sección 4.4)</i> <i>Hepatitis fulminante</i> <i>Necrosis hepática</i>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			<i>Erupción cutánea</i> <i>Prurito</i> <i>Urticaria</i> Dermatitis Piel seca Hiperhidrosis	<i>Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Reacción de fotosensibilidad</i> Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			Osteoartritis Mialgia Dolor de espalda Dolor de cuello		<i>Artralgia</i>
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Disuria Dolor renal		<i>Insuficiencia renal aguda</i> <i>Nefritis intersticial</i>
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Metrorragia Trastorno testicular		
<i>Trastornos generales y</i>			<i>Edema</i> <i>Astenia</i>		

<i>Sistema de Clasificación Órganos</i>	<i>Muy frecuentes $\geq 1/10$</i>	<i>Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$</i>	<i>Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$</i>	<i>Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$</i>	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>
<i>alteraciones en el lugar de administración</i>			<i>Malestar general Fatiga Edema de la cara Dolor torácico Pirexia Dolor Edema periférico</i>		
<i>Exploraciones complementarias</i>		<i>Disminución del recuento de linfocitos Aumento del recuento de eosinófilos Disminución del bicarbonato sanguíneo</i>	<i>Aumento de aspartato aminotransferasa Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de bilirrubina sanguínea Aumento de urea en sangre Aumento de creatinina en sangre</i>		
		<i>Aumento de basófilos Aumento de monocitos Aumento de neutrófilos</i>	<i>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</i>		
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			<i>Complicación posterior a procedimientos quirúrgicos</i>		

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>.

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

Mecanismos de 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 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 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 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

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
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1	>2
<i>Streptococcus</i> spp (grupos A, B, C y G))	≤0,25	>0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i> :	≤0,125	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤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
<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-ECET</i>
<i>Escherichia coli-ECEA</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella spp.</i>
<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 spp</i>

<i>Porphyromonas spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria spp.</i>
Complejo <i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</i>
Aerobios Gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible a meticilina
Coagulasa-neg. <i>Staphylococci</i> 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 spp.</i>
<i>Organismos intrínsecamente resistentes</i>
Aerobios Gram positivos
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococci MRSA, MRSE</i>
<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
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i>

+ 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.

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

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 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. 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.

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 situaciones clínicas 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.

Insuficiencia renal

Después de una dosis oral única de azitromicina de 1 g, la C_{max} media y el AUC₀₋₁₂₀ 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 >80 ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min), la C_{max} media y el AUC₀₋₁₂₀ aumentaron en un 61% y un 35% respectivamente en comparación con los valores normales (ver sección 4.2).

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 (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

Sacarosa.

Hidroxipropilcelulosa.

Fosfato trisódico anhidro.

Goma xantana.

Aroma de cereza (contiene glucosa y almidón de trigo).
Aroma de vainilla (contiene glucosa y almidón de trigo).
Aroma de plátano (contiene glucosa y almidón 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. Conservar en el embalaje original.

Para la suspensión reconstituida no se debe conservar a una temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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.

Se presenta en envases de 1 frasco de 15 ml o 30 ml y 20 frascos de 15 o 30 ml (envase clínico).
Se incluye una jeringa dosificadora con tres tipos de escalas: en kg (de 1 a 40 kg) en función del peso corporal; en ml (de 0,25 a 10 ml) en función del volumen de suspensión y en mg (de 10 a 400 mg) en función de la cantidad de principio activo.

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.

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.

1. Invertir el frasco y agítelo suavemente hasta que todo el polvo se mueva libremente.
2. Abrir el frasco y agregar 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

3. Colocar el tapón de plástico perforado y presionar hasta que quede introducido en la boca del frasco. Cerrar el frasco con la tapa metálica.
4. Agitar enérgicamente hasta conseguir una suspensión homogénea.
5. 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.

Administración de la suspensión:

1. Desenroscar el tapón e introducir la jeringa dosificadora en el orificio del tapón perforado de plástico.
2. Invertir el frasco y extraer con la jeringa dosificadora la cantidad de producto indicada por su médico.
3. Administrar la dosis directamente con la jeringa dosificadora. Una vez preparada la jeringa, administrar inmediatamente.
4. Cerrar el frasco con el tapón sin retirar el tapón perforado de plástico.
5. Lavar la jeringa dosificadora después de cada toma.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65562

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

Fecha de la primera autorización: 10/septiembre/2003
Fecha de la última renovación: 10/septiembre/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2021

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>