

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AZITROMICINA ALMUS 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Descripción general

Azitromicina Almus 500 mg comprimidos recubiertos con película:

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de azitromicina como 524,05 mg de dihidrato de azitromicina

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, oblongos, biconvexos, ranurados por una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

Se debe tener en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos.

Azitromicina no constituye la primera elección para el tratamiento empírico de estas infecciones en zonas donde la prevalencia de aislados resistentes es igual o superior al 10% (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para administración oral.

Azitromicina comprimidos debe administrarse como una dosis única diaria. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimento. La duración del tratamiento para cada una de las enfermedades infecciosas se estipula a continuación.

Adultos, pacientes de edad avanzada, niños y adolescentes de más de 45 kg de peso

La dosis total de azitromicina es de 1.500 mg, administrados en 500 mg al día, durante tres días consecutivos. Alternativamente, la misma dosis puede también ser administrada durante un periodo de 5 días con una toma de 500 mg el primer día y después 250 mg una vez al día.

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

Para sinusitis, el tratamiento está indicado para adultos y adolescentes mayores de 16 años.

Niños y adolescentes de menos de 45 kg de peso

Los comprimidos no están indicados para estos pacientes. Pueden utilizarse otras formas farmacéuticas de azitromicina, p.ej. suspensiones.

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 precaución particular debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR 10-80 ml/min) (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B) (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina, a 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

Hipersensibilidad

Al igual que con la eritromicina y otros antibióticos macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como edema angioneurótico y anafilaxia (mortal en raras ocasiones), 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.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no es necesario un reajuste posológico. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) dado que la exposición sistémica puede estar aumentada (se ha observado un aumento del 33%) (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 pueden haber tenido una enfermedad hepática preexistente o pueden haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos.

Debe realizarse un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. En el caso de que aparezca insuficiencia hepática grave, debe interrumpirse el tratamiento con azitromicina.

Alcaloides ergóticos y azitromicina

Se ha descrito que el uso concomitante de alcaloides ergóticos y antibióticos macrólidos acelera el desarrollo de ergotismo. A pesar de que no se han realizado estudios de interacción entre derivados de alcaloides ergóticos y azitromicina, el desarrollo de ergotismo es posible y por tanto no se recomienda la administración conjunta de azitromicina y derivados de alcaloides ergóticos.

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 cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca 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 cardíaca, 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 fluoroquinolonas como moxifloxacino y levofloxacino
 - Con alteraciones electrolíticas, particularmente en casos de hipopotasemia o hipomagnesemia.
- Con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

Antes de prescribir azitromicina se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Azitromicina comprimidos recubiertos con película no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves en las que se requiere alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas de forma rápida.

Como para otros macrólidos, se ha descrito una tasa de resistencia elevada (>30%) de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a azitromicina en algunos países europeos (ver sección 5.1). Este hecho debe tenerse en cuenta en el tratamiento de infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*.

El principal agente causante de infecciones de los tejidos blandos, *Staphylococcus aureus*, es con frecuencia resistente a azitromicina. Por lo tanto, se considera que antes de iniciar un tratamiento con azitromicina para tratar una infección de los tejidos blandos, es indispensable llevar a cabo un test de sensibilidad.

Faringitis/amigdalitis

Azitromicina no es el tratamiento 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 elección.

Sinusitis

Con frecuencia azitromicina no constituye el tratamiento de primera elección para la sinusitis.

Otitis media aguda

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

Se debe prestar atención a los posibles síntomas de sobreinfección causada por microorganismos no sensibles tales como hongos. El desarrollo de sobreinfección puede requerir la interrupción del tratamiento con azitromicina y el inicio de medidas adecuadas.

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 existe experiencia con respecto a la seguridad y eficacia del tratamiento con azitromicina a largo plazo para las indicaciones mencionadas. En caso de infecciones recurrentes frecuentes, se debe considerar el tratamiento con otro antibiótico.

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.

Debido a la resistencia cruzada existente entre macrólidos, en zonas con una elevada incidencia de resistencia a la eritromicina es importante tener en consideración la evolución de los patrones de sensibilidad a la azitromicina y a otros antibióticos (ver sección 5.1).

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiácidos

Cuando se estudia el efecto de la administración simultánea de antiácido sobre la farmacocinética de 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, los fármacos no deben tomarse 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.

Anticoagulantes orales cumarínicos

Se ha descrito un aumento del riesgo hemorrágico en relación al uso concomitante de azitromicina y warfarina o anticoagulantes orales cumarínicos. Por este motivo, el tiempo de protrombina debe monitorizarse con mayor frecuencia.

Digoxina y colchicina (sustrato P-gp)

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.

Zidovudina

Dosis únicas de 1.000 mg y dosis múltiples de 1.200 mg o 600 mg de azitromicina afectaron sólo ligeramente la farmacocinética de zidovudina o de su metabolito glucurónido en los niveles plasmáticos y

la excreción en la orina. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de circulación periférica. La relevancia clínica de este hallazgo no está clara, pero podría ser beneficioso para los pacientes.

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 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 rhabdmiolisis 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 ésta última.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han 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.

Didanosina

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

Rifabutina

La administración concomitante 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 al uso de rifabutina, no se ha establecido una relación causal con la combinación de azitromicina (ver sección 4.8)..

Teofilina

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

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2) con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima-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 trimetoprima ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

CYP3A4 sustratos

Aunque azitromicina no parece inhibir la enzima CYP3A4, se recomienda precaución cuando se administre conjuntamente con quinidina, ciclosporina, cisaprida, astemizol, terfenadina, alcaloides ergóticos, pimozida u otros medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados predominantemente por el CYP3A4.

Indinavir

La administración concomitante de una dosis única de 1.200 mg de azitromicina no tuvo ningún efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de indinavir administrando 800 mg 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 concomitante de azitromicina 1.200 mg y nelfinavir (750 mg 3 veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos y no se requiere un ajuste de dosis.

Terfenadina

En estudios de farmacocinética no se han encontrado pruebas de que exista una interacción entre azitromicina y terfenadina. Raramente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse por completo; sin embargo, no existen pruebas específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente azitromicina y terfenadina.

Cisaprida

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

Astemizol, alfentanilo

No se dispone de datos sobre interacciones con astemizol o alfentanilo. Se recomienda precaución cuando se utilicen conjuntamente con azitromicina debido a que se ha descrito una potenciación en el efecto de los mismos en el uso concomitante con el antibiótico macrólido eritromicina

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal muestran que azitromicina pasa a través de la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos. La seguridad de azitromicina no se ha confirmado con respecto al uso del fármaco durante el embarazo. Por tanto, azitromicina debe usarse durante el embarazo únicamente en casos que suponen una amenaza para la vida.

Lactancia

Azitromicina se excreta a través de la leche materna. Debido a que no se conoce si azitromicina podría producir efectos adversos en el lactante, durante el tratamiento con azitromicina deberá interrumpirse la lactancia. Entre otros efectos el lactante podría padecer diarrea, infección por hongos de las membranas mucosas y sensibilización al antibiótico.

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 se han realizado estudios que valoren el efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, la posibilidad de aparición de efectos indeseables como mareos y convulsiones debe tenerse en cuenta si se realizan estas tareas.

4.8. Reacciones adversas

Alrededor de un 13% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos mostraron alguna reacción adversa, siendo las más frecuentes de tipo gastrointestinal.

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).

<i>Sistema de clasificación de órganos</i>	<i>Muy frecuentes ($\geq 1/10$)</i>	<i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)</i>	<i>Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)</i>	<i>Raras ($\geq 1/10,000$ 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 del sistema linfático</i>			Leucopenia Neutropenia Eosinofilia		Trombocitopenia Anemia hemolítica
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Angioedema Hipersensibilización		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	Mareo Somnolencia Disgeusia Parestesia		Síncope Convulsiones Hipoestesia Hiperactividad psicomotora Anosmia Ageusia Parosmia Miastenia gravis (ver sección 4.4)
<i>Trastornos oculares</i>			Disminución visual		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			Trastornos del oído Vértigo		Hipoacusia incluyendo sordera y/o acúfenos
<i>Trastornos cardiacos</i>			Palpitaciones		Torsades de pointes (ver sección 4.4) 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 mediatínicos</i>			Disnea Epistaxis		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Nausea	Gastritis Estreñimiento Flatulencia Dispepsia Disfagia Distensión abdominal Boca seca Eructos Ulceras en la boca Hipersecreción salivar Heces blandas	Discromía dental	Pancreatitis Cambios de la pigmentación en la lengua
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Hepatitis	Función hepática alterada Ictericia colestática	Insuficiencia hepática que raramente resultó mortal (ver sección 4.4) Hepatitis fulminante Necrosis hepática
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>			Erupción cutánea Prurito Urticaria Dermatitis Piel seca Hiperhidrosis	Reacción de Fotosensibilidad Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	Síndrome de Stevens-Johnson Erupción máculopapular Necrólisis epidérmica tóxica Eritema Multiforme
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			Osteoartritis, Mialgia Dolor espalda Dolor cuello		Artralgia
<i>Trastornos renales</i>			Disuria		Insuficiencia renal

<i>y urinarios</i>			Dolor en los riñones		aguda Nefritis intersticial
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Vaginitis Metrorragia Trastorno testicular		
<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 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>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			Complicación posterior a procedimientos quirúrgicos		

Las reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con la profilaxis y tratamiento de Complejo *Mycobacterium Avium* 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:

	<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>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Anorexia	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos Dolor de cabeza Parestesia Disgeusia	Hipoestesia
<i>Trastornos oculares</i>		Alteración visual	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Sordera	Hipoacusia Acúfenos
<i>Trastornos cardíacos</i>			Palpitaciones
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Dolor abdominal Náuseas Flatulencia Molestia abdominal Heces blandas		
<i>Trastornos hepato biliares</i>			Hepatitis
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>		Erupción cutánea Prurito	Síndrome Stevens-Johnson Reacción de fotosensibilidad
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Artralgia	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Fatiga	Astenia Malestar

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Las reacciones adversas a dosis que excedían las recomendadas fueron muy similares a las de las dosis normales.

Síntomas

Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida reversible de la audición, náusea intensa, vómitos y diarrea.

Tratamiento

En caso de sobredosis está indicada la administración de carbón activado, medidas generales sintomáticas y medidas de soporte general de las funciones vitales cuando sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico; macrólidos.

Código ATC: J01FA10.

Azitromicina es un antibiótico macrólido perteneciente al grupo de los azálidos.

La molécula se construye añadiendo un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de la eritromicina A. El nombre químico de azitromicina es 9-deoxi-9a-aza-9a-metilo-9a-homo-eritromicina A. El peso molecular es 749,0.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de azitromicina se basa en la supresión de la síntesis proteica bacteriana por unión a la subunidad 50S, lo que evita la translocación de péptidos

Resistencia (cruzada)

Por lo general, se ha informado de que la resistencia de diferentes especies bacterianas a antibióticos macrólidos son tres tipos de mecanismos asociados con la alteración de la diana, la modificación del antibiótico o alteración en el transporte del antibiótico (bombas de expulsión). Las bombas de expulsión en estreptococo están codificadas por genes *mef* y dan lugar a un patrón de resistencia restringido a macrólidos (fenotipo M). La alteración de la diana depende de metilasas codificadas por genes *erm*.

Existe resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas para *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp* y *Staphylococcus aureus*, incluido *S. aureus* resistente a meticilina (SARM).

S. pneumoniae sensibles a penicilina son generalmente más sensibles a azitromicina que las cepas con resistencia a penicilina de *S. pneumoniae*. *S.aureus* resistente a meticilina (SARM) son generalmente menos sensibles a azitromicina que *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM).

La aparición de resistencia relevante tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* ocurre con un incremento ≤ 1 dilución en la CMI frente a *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *Enterobacteriaceae* tras 9 pases subletales de la sustancia activa y tras un incremento de 3 diluciones frente a *S. aureus* mientras que el desarrollo de resistencia *in vitro* debido a mutaciones es raro.

Puntos de corte:

Los puntos de corte de sensibilidad a azitromicina para patógenos bacterianos típicos son:

EUCAST (2008):

- *Staphylococcus spp.*: sensible ≤ 1 mg/l y resistente > 2 mg/l
- *Haemophilus spp.*: sensible $\leq 0,12$ mg/l y resistente > 4 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: sensible $\leq 0,5$ mg/l y resistente > 5 mg/l

- *Streptococcus* spp. incluyendo grupos A, B, C, G y *Streptococcus pneumoniae*: sensible $\leq 0,25$ mg/l y resistente $> 0,5$ mg/l

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local sobre la misma, sobre todo en el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe solicitar la opinión de un experto si la prevalencia local de resistencia es tal que se cuestione la utilidad del uso del agente en, al menos, algunos tipos de infecciones.

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

Tabla 1: espectro antibacteriano de azitromicina

Microorganismos frecuentemente sensibles	
Aerobios Gram-positivos	
<i>Corynebacterium diptheriae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Sensibles a eritromicina	
Sensibles a penicilina	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Sensibles a eritromicina	
Aerobios Gram-negativos	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Escherichia coli</i> -ECET	
<i>Escherichia coli</i> -ECEA	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Legionella</i> spp.	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
Sensibles a eritromicina	
Intermedios con 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>	
Microorganismos para los que la resistencia adquirida puede ser un problema	
Aerobios Gram-positivos	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Sensible a meticilina	
Coagulase-neg. <i>staphylococci</i>	
Sensible a meticilina [†]	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Intermedio con penicilina	
Resistente a penicilina	

Intermedio con eritromicina	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Intermedio con eritromicina	
Grupo <i>Streptococci viridans</i>	
Intermedio con penicilina	
Aerobios Gram-negativos	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
Resistente a eritromicina	
Anaerobios	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
Organismos intrínsecamente resistentes	
Aerobios Gram positivos	
<i>Corynebacterium</i> spp.	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Staphylococci</i> SARM, SERM	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Resistente a eritromicina	
Resistente a penicilina & 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 superior al 50%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras 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. La media de la concentración máxima observada (C_{max}) después de una dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0.4 µg/ml.

Distribución

Tras la administración oral, azitromicina se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares considerablemente superiores de azitromicina (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada), lo que indica que el fármaco se une ampliamente a los tejidos (el volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 31 l/kg). Siguiendo la dosificación recomendada, no existe acumulación sérica/plasmática. La acumulación aparece en tejidos en los que los niveles son mucho más elevados que en suero o plasma. Las concentraciones en tejidos diana como pulmón, amígdala y próstata excedieron la CMI90 para los probables patógenos después de una dosis única de 500 mg.

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

La unión a proteínas plasmáticas de azitromicina es variable y oscila entre 52% a 0,005 µg/ml y 18% a 0,5 µg/ml.

Metabolismo o Biotransformación

La semivida de eliminación plasmática terminal sigue a la semivida de eliminación 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 µg/ml azitromicina 2 días después de un tratamiento de 5 días en la bilis humana junto con otros 10 metabolitos (formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de los anillos de desosamina y de los anillos de aglicona, o por desdoblamiento del conjugado cladinosa). Las investigaciones sugieren que los metabolitos no interactúan con la actividad microbiológica de azitromicina.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

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 ($GFR > 80$ ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave ($GFR < 10$ 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. No existen datos disponibles sobre el uso de azitromicina en casos de insuficiencia hepática más grave.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de azitromicina en varones de edad avanzada fue similar a la de adultos jóvenes. Aunque en mujeres de edad avanzada se observaron picos de concentración mayores (incremento de un 30-50%), no se produjo acumulación significativa.

Después de 5 días de administración, siempre se observaron valores mayores de la AUC (29%) en voluntarios de edad avanzada (> 65 años) que en los voluntarios jóvenes (<45 años). Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes, por lo que no se recomienda un ajuste de la dosis.

Lactantes, niños y adolescentes

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios animales usando exposiciones 40 veces superiores a las que se alcanzan con dosis terapéuticas clínicas, se observó que azitromicina causó fosfolipidosis reversible, sin que ello tuviese consecuencias

toxicológicas asociadas por regla general. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para humanos que reciben azitromicina siguiendo las recomendaciones.

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 tras la administración oral de azitromicina. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día produjeron retrasos leves en la osificación fetal y en la ganancia de peso de la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se han observado retrasos leves después de un tratamiento con 50 mg/kg/día o más de azitromicina.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes del núcleo:

Almidón de maíz pregelatinizado
Crospovidona
Hidrogeno fosfato de calcio anhidro
Laurilsulfato sódico
Estearato magnésico

Excipientes del recubrimiento:

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Lactosa monohidrato
Gliceril triacetato

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Azitromicina Almus 500 mg comprimidos se presenta en blisters de PVC/Aluminio.
Este producto se presenta en envases conteniendo 3 ó 150 comprimidos (envase clínico).

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Almus Farmacéutica S.A,
Av. Verge de Montserrat, 6
08820 El Prat de Llobregat (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Azitromicina Almus 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG; N° Reg. 72909

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

Fecha de la primera autorización: 25/10/2010

Fecha de la renovación de la autorización: 25/10/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2018