

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Apotex 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene azitromicina dihidrato equivalente a 500 mg de azitromicina.
Excipiente: Lactosa monohidrato. Cada comprimido contiene 10,80 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 a blanco crema y forma capsular, de aproximadamente 17,7 mm de longitud, 9,2 mm de ancho y 7,1 mm de grosor, que llevan grabado "AZ" y "500" a ambos lados de la línea de división en una cara; la otra cara es lisa.
El comprimido puede dividirse en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- infecciones del tracto respiratorio inferior: exacerbación aguda de la bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada) y neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderada;
- infecciones del tracto respiratorio superior: sinusitis y faringoamigdalitis;
- otitis media aguda;
- infecciones de la piel y los tejidos blandos de gravedad de leve a moderada, tales como la foliculitis, la celulitis y la erisipela;
- uretritis y cervicitis no complicadas por *Chlamydia trachomatis*.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Niños y adolescentes con un peso corporal superior a 45 kg, adultos y personas de edad avanzada:

La dosis total de azitromicina es de 1.500 mg, distribuida en 3 días (500 mg una vez al día). Como alternativa, la dosis total puede ser administrada durante 5 días (500 mg en una única dosis el primer día y, a continuación, 250 mg una vez al día).

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

Niños y adolescentes con un peso corporal inferior a 45 kg:

Los comprimidos no están indicados para estos pacientes. Se pueden utilizar otras formas farmacéuticas de azitromicina, como las suspensiones.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada se utiliza la misma dosis que en los pacientes adultos. Como los pacientes de edad avanzada pueden estar sufriendo enfermedades proarrítmicas, se recomienda actuar con especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y *torsade de pointes* (ver sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 de 10-80 ml/min) (ver sección 4.4).

Pacientes con alteración de la función hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función hepática de leve a moderada (ver sección 4.4).

Forma de administración

Este medicamento debe administrarse en una sola dosis al día. Los comprimidos deben tragarse enteros y pueden tomarse con o sin alimentos. La duración del tratamiento para las diferentes enfermedades infecciosas se indica arriba.

4.3. Contraindicaciones

El uso de azitromicina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina, cualquier antibiótico macrólido o cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se decide utilizar azitromicina para tratar a un paciente concreto, se debe tener en cuenta la idoneidad del uso de un agente antibacteriano macrólido, basándose en un diagnóstico adecuado para verificar que la etiología bacteriana de la infección se encuentra entre las indicaciones aprobadas y la prevalencia de resistencia a azitromicina u otros macrólidos.

En áreas con una alta incidencia de resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tener en cuenta la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y a otros antibióticos.

Durante el tratamiento con otros macrólidos, se han observado tasas de resistencia altas del *Streptococcus pneumoniae* a azitromicina en algunos países europeos (ver sección 5.1). Esto debe tenerse en cuenta cuando se tratan infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*.

En la faringitis bacteriana, el uso de azitromicina está recomendado solo en casos en los que no sea posible el tratamiento de primera línea con betalactámicos.

Hipersensibilidad

Al igual que con la eritromicina y otros 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 <nombre del producto> 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

Alteraciones de la función 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). Puede que algunos pacientes hayan padecido una enfermedad hepática preexistente o que hayan estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos.

En caso de signos y síntomas de disfunción hepática, como astenia de desarrollo rápido asociada con ictericia, orina oscura, tendencia hemorrágica o encefalopatía hepática, se deben realizar de inmediato pruebas/exploraciones complementarias de la función hepática. Se debe suspender la administración de azitromicina si se presenta disfunción hepática

Alcaloides del cornezuelo del centeno y azitromicina:

En pacientes que han recibido derivados ergotamínicos, se ha acelerado el ergotismo por la administración conjunta de algunos antibióticos macrólidos. No hay datos con respecto a una posible interacción entre el cornezuelo del centeno y azitromicina. Sin embargo, dada la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar al mismo tiempo azitromicina y derivados ergotamínicos (ver sección 4.5).

Prolongación del QT:

Durante el tratamiento con otros macrólidos, incluyendo azitromicina, se ha observado una repolarización cardíaca y un intervalo QT prolongados, lo que crea un riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y *torsade de pointes* (ver sección 4.8, **Reacciones adversas**). Por este motivo, como las situaciones siguientes pueden acarrear un aumento del riesgo de sufrir arritmias ventriculares (como *torsade de pointes*) que pueden derivar en paradas cardíacas, la azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), como los pacientes:

- con prolongación del QT congénita o demostrada.
- que reciban actualmente tratamiento con otras sustancias activas que prolongan el intervalo QT, como los antiarrítmicos de clases IA (quinidina y procainamida) y III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida y terfenadina, agentes antipsicóticos como pimozida, antidepresivos como citalopram, y fluoroquinolonas como moxifloxacino y levofloxacino.
- con trastornos electrolíticos, particularmente en casos de hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave clínicamente relevantes.

Infecciones neumocócicas:

Al igual que con otros macrólidos, se han notificado tasas de resistencia altas de *Streptococcus pneumoniae* (> 30%) con azitromicina en algunos países europeos (ver sección 5.1). Esto debe tenerse en cuenta cuando se tratan infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*.

Debido a la resistencia cruzada que existe entre los macrólidos, en áreas con una alta incidencia de resistencia a eritromicina, es especialmente importante tener en cuenta la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros antibióticos (ver sección 5.1).

Sobreinfecciones:

Debe prestarse atención a posibles síntomas de sobreinfecciones ocasionadas por agentes causales no sensibles, como los hongos. Una sobreinfección puede requerir una interrupción del tratamiento con azitromicina y el inicio de medidas adecuadas.

Enfermedades neurológicas o psiquiátricas:

Azitromicina debe administrarse con precaución a pacientes que padecen enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Colitis pseudomembranosa:

Se ha notificado colitis pseudomembranosa después del uso de antibióticos macrólidos. Por lo tanto, este diagnóstico debe tenerse en cuenta para pacientes que sufren diarrea después del inicio del tratamiento con azitromicina. En caso de colitis pseudomembranosa inducida por azitromicina están contraindicados los antiperistálticos.

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, incluida azitromicina; la gravedad puede ir de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que origina el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *C. difficile* causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La DACD debe tenerse en cuenta 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.

Uso prolongado:

No hay experiencia en relación a la seguridad y la eficacia del uso prolongado de azitromicina para las indicaciones mencionadas. En caso de infecciones recurrentes rápidas, se debe considerar el tratamiento con otro antibiótico.

La azitromicina no está indicada para el tratamiento de quemaduras infectadas.

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

Se ha notificado exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis y síndrome miasténico de nueva aparición en pacientes que han recibido tratamiento con azitromicina (ver sección 4.8).

Este medicamento no es adecuado para el tratamiento de infecciones graves para las que es necesario alcanzar rápidamente concentraciones elevadas del antibiótico en sangre.

La seguridad y la eficacia para la prevención o el tratamiento del CMA (complejo *Mycobacterium Avium*) en niños no se han establecido.

La azitromicina Apotex 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:

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 séricas máximas se redujeron en aproximadamente un 25%. En pacientes que reciben azitromicina y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente.

Cetirizina:

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

Didanosina (didesoxiinosina):

La administración conjunta de 1.200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH positivos no pareció afectar la farmacocinética en el equilibrio estacionario de didanosina en comparación con placebo.

Digoxina y Colchicina:

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de glicoproteína P tales como la digoxina y la colchicina, da lugar aun aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas 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 un ligero efecto en los niveles plasmáticos o en la excreción urinaria 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 sangre periférica. No está clara la trascendencia clínica de este hallazgo, pero podría ser beneficioso para los pacientes.

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

Ergotamina:

Debido a la posibilidad teórica de ergotismo se debe evitar el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotamínicos (ver sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes fármacos, que se sabe que experimentan de forma significativa un metabolismo mediado por el citocromo P450.

Atorvastatina:

La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se han notificado casos de rabdomiólisis posteriores a la comercialización en pacientes que reciben azitromicina con 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 estaban siendo tratados al mismo tiempo con azitromicina.

Cimetidina:

En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada 2 horas antes que azitromicina) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos:

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización, se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante subsecuente a la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Aunque no se ha establecido una relación causal, debe darse importancia a la frecuencia del control del tiempo de protrombina cuando se administra azitromicina a pacientes que están siendo tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.

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. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administran simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles de ciclosporina y ajustar la dosis conforme a 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 1.200 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 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 de azitromicina durante 3 días no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinámica de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir:

La administración conjunta de azitromicina (1.200 mg) durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de las concentraciones de azitromicina. No se observó la aparición de efectos adversos clínicamente significativos y no es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente.

Rifabutina:

La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de ninguno de los fármacos.

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 de su combinación con azitromicina (ver sección 4.8 **Efectos adversos**).

Sildenafil:

En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el AUC y la C_{max} de sildenafil ni de su metabolito mayoritario circulante.

Terfenadina:

En estudios de farmacocinética no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente, se han comunicado casos en los que no puede excluirse completamente la posibilidad de dicha interacción; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Teofilina:

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

Triazolam:

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

Trimetoprim/sulfametoxazol:

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

Sustratos de CYP3A4:

Aunque azitromicina no parece inhibir la enzima CYP3A4, se recomienda precaución si se combina el medicamento con quinidina, ciclosporina, cisaprida, astemizol, terfenadina, alcaloides del cornezuelo del centeno, pimozida u otros medicamentos con un índice terapéutico estrecho y predominantemente metabolizados por CYP3A4.

Cisaprida:

La cisaprida es metabolizada en el hígado por la enzima CYP3A4. Debido a que los macrólidos inhiben esta enzima, la administración concomitante de cisaprida puede provocar un aumento de la prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y *torsade de pointes*.

Astemizol y alfentanilo:

No hay datos disponibles sobre las interacciones con astemizol y alfentanilo. Debe actuarse con precaución cuando se utilizan de forma concomitante estos agentes y azitromicina, en vistas de la potenciación de su efecto descrita durante el uso concomitante del antibiótico macrólido eritromicina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados ni bien controlados sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los escasos datos humanos no sugieren un incremento del riesgo de anomalías congénitas. En estudios de toxicidad de reproducción en animales, se ha observado que la azitromicina atraviesa la placenta, pero no se han observado efectos teratogénicos. (ver sección 5.3).

No se ha confirmado la seguridad de la azitromicina por lo que respecta al uso de la sustancia activa durante el embarazo. Por lo tanto, la azitromicina solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio es mayor que el riesgo.

Lactancia

Se ha notificado que la azitromicina se secreta en la leche materna humana, pero no existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres en período de lactancia que hayan caracterizado la farmacocinética de la excreción de azitromicina en la leche materna humana.

No puede excluirse el riesgo para el lactante. Azitromicina Apotex no debe utilizarse para tratar a mujeres en período de lactancia a no ser que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el niño.

Fertilidad

En estudios de fertilidad llevados a cabo con ratas, se notificaron unas tasas de embarazo menores después de la administración de azitromicina. Se desconoce la importancia de este descubrimiento para los humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencias que sugieran que azitromicina pueda tener algún efecto sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla incluye las reacciones adversas identificadas mediante la experiencia de ensayos clínicos y el seguimiento poscomercialización, clasificadas por sistema de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia poscomercialización se muestran en cursiva. La agrupación por frecuencia 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 ($< 1/10.000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina según la experiencia de ensayos clínicos y el seguimiento poscomercialización:

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 puede estimarse a partir de los datos disponibles
Infecciones e infestaciones					
		Candidiasis Candidiasis bucal Infección vaginal Neumonía Infección fúngica Infección bacteriana Faringitis Gastroenteritis Trastorno respiratorio Rinitis			<i>Colitis pseudomembranosa</i> (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
		Leucopenia Neutropenia Eosinofilia			<i>Trombocitopenia, anemia hemolítica</i>
Trastornos del sistema inmunológico					
		Angioedema Hipersensibilidad			<i>Reacción anafiláctica</i> (ver sección 4.4.)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
		Anorexia			
Trastornos psiquiátricos					
		Nerviosismo Insomnio	Agitación		<i>Agresividad Ansiedad Delirio Alucinación</i>
Trastornos del sistema nervioso					
	Cefalea	Mareo Somnolencia Parestesia Disgeusia			<i>Síncope Convulsiones Hipoestesia Hiperactividad psicomotora Anosmia</i>

					<i>Ageusia Parosmia Exacerbación o empeoramiento de la miastenia gravis (ver sección 4.4)</i>
Trastornos oculares					
		Alteración de la visión			
Trastornos del oído y del laberinto					
		Vértigo Trastorno auditivo			<i>Alteración auditiva, como sordera o zumbido de oídos</i>
Trastornos cardíacos					
		Palpitaciones			<i>Torsade de pointes (ver sección 4.4) Arritmia (ver sección 4.4), incluida taquicardia ventricular QT prolongado en el electrocardiograma (ver sección 4.4)</i>
Trastornos vasculares					
		Sofoco			<i>Hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
		Disnea Epistaxis			
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Náuseas	Estreñimiento Flatulencia Dispepsia Gastritis Disfagia Distensión abdominal Boca seca Eructos Úlceras bucales Hipersecreción salival			<i>Pancreatitis Decoloración de la lengua</i>
Trastornos hepatobiliares					
		Hepatitis	Función hepática anómala Ictericia colestásica		<i>Insuficiencia hepática (ver sección 4.4), que raramente da lugar a muerte Hepatitis fulminante Necrosis hepática</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
		Erupción cutánea Prurito	Reacción fotosensible		<i>Síndrome de Stevens-Johnson</i>

		Urticaria Dermatitis Sequedad de la piel Hiperhidrosis	<u>Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)</u>		<i>Necrólisis epidérmica tóxica</i> <i>Eritema multiforme</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
		Artrosis Mialgia Dolor de espalda Dolor de cuello			Artralgia
Trastornos renales y urinarios					
		Disuria Dolor renal			<i>Insuficiencia renal aguda</i> <i>Nefritis intersticial</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
		Metrorragia Enfermedad testicular			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
		Edema Astenia Malestar general Fatiga Edema facial Dolor torácico Fiebre Dolor Edema periférico			
Exploraciones complementarias					
	Disminución del recuento de linfocitos Aumento del recuento de eosinófilos Disminución del bicarbonato en sangre Aumento de los basófilos Aumento de los monocitos Aumento de los neutrófilos	Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la bilirrubina en sangre Aumento de la urea en sangre Aumento de la creatinina en sangre Potasio en sangre anómalo Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento del cloruro Aumento de la glucosa			

		Aumento de las plaquetas Aumento de los hematocritos Aumento del bicarbonato sodio alterado			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
		Complicación posoperatoria			

Reacciones adversas posiblemente o probablemente relacionadas con la profilaxis del complejo *Mycobacterium Avium* y el tratamiento basado en la experiencia de ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización. Estas reacciones adversas son distintas de las notificadas con liberación inmediata o las de las formulaciones con liberación prolongada, tanto en tipo como en frecuencia:

Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes de ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes de ≥1/1.000 a <1/100
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso		
	Mareo Cefalea Parestesia Disgeusia	Hipoestesia
Trastornos oculares		
	Alteración de la visión	
Trastornos del oído y del laberinto		
	Sordera	Alteración auditiva Zumbido de oídos
Trastornos cardíacos		
		Palpitaciones
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea Dolor abdominal Náuseas Flatulencia Molestias abdominales Deposiciones líquidas		
Trastornos hepatobiliares		
		Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Erupción cutánea Prurito	Síndrome de Stevens-Johnson Reacción fotosensible
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	Fatiga	Astenia Malestar general

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Los efectos adversos ocurridos con dosis superiores a la recomendada fueron similares a los acontecidos con las dosis habituales. En caso de sobredosis, están indicadas medidas de apoyo y sintomáticas generales según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, macrólidos
Código ATC: J01FA10

Azitromicina es un antibiótico macrólido del grupo de los azálidos. La molécula se forma añadiendo un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de la eritromicina A.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la azitromicina se basa en la supresión de la síntesis de las proteínas bacterianas mediante la unión a la subunidad 50S del ribosoma, inhibiendo por tanto la traslocación de los péptidos.

Relación PK/PD:

Para la azitromicina, el AUC/CMI es el principal parámetro PK/PD que mejor se correlaciona con la eficacia de azitromicina.

Mecanismo de resistencia:

Por lo general, se ha informado que la resistencia de diferentes especies bacterianas a los macrólidos se da mediante tres mecanismos asociados con la alteración del sitio diana, la modificación del antibiótico o la alteración del transporte del antibiótico (expulsión). La expulsión en los estreptococos la confieren los genes *mef* y resulta en una resistencia limitada a los macrólidos (fenotipo M). La modificación de la diana está controlada por metilasas codificadas por *erm*.

Existe una 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 el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

Los *Streptococcus pneumoniae* sensibles a la penicilina tienen más probabilidades de ser sensibles a azitromicina que las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina. El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) tiene menos probabilidades de ser sensible a azitromicina que el *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM).

La inducción de una resistencia significativa tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* es un aumento < 1 dilución en la CMI para *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y enterobacteriaceas tras nueve pases subletales de sustancia activa y un aumento de tres diluciones para *Staphylococcus aureus*, y el desarrollo de resistencia *in vitro* debido a mutación es muy poco frecuente.

Puntos de corte

Puntos de corte de la sensibilidad a azitromicina para patógenos bacterianos típicos:

EUCAST:

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

- *Streptococcus pneumoniae* y Streptococcus A, B, C, G: sensible $\leq 0,25$ mg/l; resistente $\geq 0,5$ mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: sensible $\leq 0,5$ mg/l; resistente $> 0,5$ mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: sensible $\leq 0,25$ mg/l; resistente $> 0,5$ mg/l

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, y es recomendable la información local sobre la resistencia, sobre todo cuando se traten infecciones graves. Esta información proporciona solamente una orientación aproximada de la probabilidad de un organismo de ser sensible a azitromicina.

Tabla: Espectro antibacteriano de azitromicina

Especies normalmente sensibles
Aerobios gram negativos
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios gram positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (intermedia a eritromicina)
Otros
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Organismos inherentemente resistentes
Aerobios gram positivos
Estafilococos SARM, SERM
Aerobios gram negativos
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobios
Grupo de <i>Bacteroides fragilis</i>

^o En el momento de la publicación no existen datos actuales. En la bibliografía primaria, los trabajos estándar y las directrices de tratamiento se da por supuesta la sensibilidad.

Población pediátrica

Tras la evaluación de los estudios realizados 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 artemisinina, 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

Después de la administración oral, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37 %. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan después de 2-3 horas. La concentración máxima media observada (C_{max}) después de una única dosis de 500 mg es aproximadamente de 0,4 $\mu\text{g/ml}$.

Distribución

La azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por el organismo.

Los estudios de farmacocinética han demostrado unos niveles tisulares de azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima), lo que indica que la fijación tisular de la sustancia es importante (el volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 31 l/kg).

Con la dosis recomendada no se produce acumulación en el suero o el plasma. Se produce acumulación en los tejidos, donde los niveles son mucho más altos que en el suero o el plasma. Las concentraciones en los tejidos diana, como pulmones, amígdalas y próstata, exceden la CMI90 para patógenos susceptibles después de una dosis única de 500 mg.

En estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, azitromicina se acumula en fagocitos; la liberación es propiciada por fagocitosis activa. En modelos animales, este proceso pareció contribuir a la acumulación de azitromicina en los tejidos. La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable, y oscila entre un 52% a 0,05 $\mu\text{g/ml}$ y un 18% a 0,5 $\mu\text{g/ml}$, dependiendo de la concentración sérica.

Metabolismo y eliminación:

La semivida de eliminación terminal plasmática refleja la semivida de eliminación tisular de 2 a 4 días.

Aproximadamente el 12% de una dosis administrada por vía intravenosa se excreta en orina como fármaco sin modificar durante un período de 3 días, pero mayoritariamente en las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones de hasta 237 $\mu\text{g/ml}$ de azitromicina en la bilis humana 2 días después de un ciclo de tratamiento de 5 días, y se han identificado 10 metabolitos (formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y los anillos de aglucona y por hidrólisis del conjugado cladinoso). Las investigaciones sugieren que estos metabolitos no influyen en la actividad microbiológica de azitromicina.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales:

Alteración de la función renal:

En sujetos con alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular de 10-80 ml/min) se observó un incremento de la media de la C_{max} y el AUC₀₋₁₂₀ de un 5,1% y un 4,2% respectivamente, tras una dosis única oral de 1 g de azitromicina, en comparación con pacientes con función renal normal (tasa de filtración glomerular > 80 ml/min). En sujetos con alteración grave de la función renal, la media de la C_{max} y el AUC₀₋₁₂₀ se incrementó en un 61% y un 35% respectivamente, en comparación con pacientes con función renal normal.

Alteración de la función hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, no hay evidencia de cambios importantes de la farmacocinética sérica de azitromicina, comparada con la de pacientes con función hepática normal. En estos pacientes, parece que el aclaramiento urinario de azitromicina aumenta, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático.

Pacientes de edad avanzada:

La farmacocinética de azitromicina en hombres de edad avanzada fue similar a la observada en adultos jóvenes; sin embargo, en mujeres de edad avanzada no se produjo una acumulación significativa, aunque se observaron concentraciones máximas más elevadas (incrementadas en un 30-50%).

En voluntarios de edad avanzada (> 65 años), se observaron siempre valores más altos (29%) del AUC después de un ciclo de 5 días, en comparación con voluntarios más jóvenes (< 45 años). No obstante, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se recomienda el ajuste de la dosis.

Lactantes, niños y adolescentes:

Se ha estudiado la farmacocinética en niños de edades comprendidas entre los 4 meses y los 15 años, a los que se les ha administrado el fármaco en cápsulas, granulado o suspensión. A una dosis de 10 mg/kg el día 1, seguida de 5 mg/kg los días 2-5, la C_{max} alcanzada es ligeramente inferior a la de los adultos, con 224 µg/l en niños de 0,6 a 5 años después de 3 días de administración, y 383 µg/l en niños de 6 a 15 años. La semivida de 36 h en los niños mayores estuvo dentro del intervalo esperado para los adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios realizados en animales que utilizaron exposiciones 40 veces superiores a las alcanzadas con las dosis clínicas terapéuticas, se observó que azitromicina provocó fosfolipidosis reversible pero, por regla general, no se produjeron consecuencias toxicológicas asociadas. Se desconoce la trascendencia de este hallazgo para los humanos tratados con azitromicina de acuerdo con las recomendaciones.

Investigaciones electrofisiológicas han demostrado que azitromicina prolonga el intervalo QT.

Potencial cancerígeno:

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial cancerígeno.

Potencial mutágeno:

Los modelos de pruebas *in vivo* e *in vitro* no mostraron evidencia de potencial de mutaciones genéticas y cromosómicas.

Toxicidad reproductiva:

No se observaron efectos teratógenos en estudios de toxicidad reproductiva en ratas. Se observó un retraso en la osificación fetal a dosis ligeramente tóxicas para la madre. En estudios perinatales y posnatales realizados en ratas se observaron retrasos leves en el desarrollo físico y de los reflejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Fosfato cálcico hidrogenado, anhidro
Hipromelosa (E464)
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio (E470b)
Almidón de maíz pregelatinizado
Lauril sulfato de sodio

Cubierta del comprimido:

Hipromelosa (E464)
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

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

Blísteres de aluminio PVC/PVdC de color blanco opacos.

Blíster: 2, 3, 6 ó 30 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73.597

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

Fecha de la primera autorización: 16 Mayo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2020