

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina BLUEPHARMA 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente 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.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

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 producidas 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

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 corporal
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 la uretritis y cervicitis no complicadas producidas 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.

Población pediátrica 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

No es necesario el ajuste de dosis.

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).

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a azitromicina, a cualquier antibiótico macrólido 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 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.

Alteraciones de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (GFR 10–80 ml/min). Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (GFR < 10 ml/min) dado que la exposición sistemática puede verse incrementada (ver sección 5.2).

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 intervalo QT

Durante el tratamiento con otros macrólidos se ha observado una prolongación en la repolarización cardíaca y del intervalo QT. No se puede descartar completamente un efecto similar con azitromicina en pacientes con riesgo incrementado de efectos cardíacos. Por lo tanto:

- No se debe usar azitromicina en pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT documentada.
- No se debe usar azitromicina de manera concomitante con otros principios activos que prolonguen el intervalo QT como antiarrítmicos de clase IA y III, cisaprida y terfenadina (ver sección 4.5).
- No se debe usar azitromicina en pacientes con alteraciones electrolíticas, en particular hipocalcemia o hipomagnesemia.
- No se debe usar azitromicina en pacientes 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.

Algunas cepas de *Neisseria gonorrhoeae* han mostrado resistencia a la azitromicina. Se debe tener en cuenta la selección adecuada de antibióticos.

Enfermedades neurológicas o psiquiátricas

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

Colitis pseudomembranosa

Se han descrito casos de colitis pseudomembranosa después del uso de antibióticos macrólidos. Por tanto, se debe considerar este diagnóstico en pacientes que sufran diarrea después del inicio del tratamiento con azitromicina. En caso de colitis pseudomembranosa inducida por azitromicina, el uso de anti-peristálticos está contraindicado.

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 fatal. 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.

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.

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:

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 la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un 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. 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 un ligero efecto en los niveles plasmáticos o en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucuronido. 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 significación 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).

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 AUC_{0-5} . 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 DS (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 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. No se han observado efectos teratogénicos en estudios para la reproducción en ratas (ver sección 5.3). 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. Se desconoce si puede causar reacciones adversas en el lactante, por lo que se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con azitromicina. Las posibles consecuencias para el lactante podrían ser, entre otras, diarrea, infecciones fúngicas de las mucosas así como sensibilización. Se recomienda desechar la leche materna durante el tratamiento y hasta 2 días después de la finalización del mismo. La lactancia puede ser reanudada después.

Fertilidad

Los datos obtenidos en animales no sugieren que el tratamiento con azitromicina tenga un efecto sobre la fertilidad masculina y femenina. No se dispone de datos en 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 orgánico 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			Colitis pseudomembranosa (ver 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
		Leucopenia Neutropenia			Trombocitopenia, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico					
		Angioedema Hipersensibilidad			Reacción anafiláctica (ver sección 4.4.)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
	Anorexia				
Trastornos psiquiátricos					
		Nerviosismo	Agitación		Agresividad Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso					
	Mareo Cefalea Parestesia Disgeusia	Hipoestesia Somnolencia Insomnio			Síncope Convulsiones Hiperactividad psicomotora Anosmia Ageusia Parosmia

					Exacerbación o empeoramiento de la miastenia gravis (ver 4.4)
Trastornos oculares					
	Alteración de la visión				
Trastornos del oído y del laberinto					
	Sordera	Alteración auditiva, zumbido de oídos	Vértigo		
Trastornos cardíacos					
		Palpitaciones			Torsade de pointes (ver sección 4.4) Arritmia, incluida taquicardia ventricular
Trastornos vasculares					
					Hipotensión
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea Dolor abdominal Náuseas Flatulencia	Vómitos Dispepsia	Gastritis Estreñimiento			Pancreatitis Decoloración de la lengua
Trastornos hepatobiliares					
		Hepatitis	Función hepática anómala		Insuficiencia hepática (ver 4.4), que raramente da lugar a muerte Hepatitis fulminante Necrosis hepática Ictericia colestásica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
	Erupción cutánea Prurito	Síndrome de Stevens-Johnson Reacción fotosensible Urticaria	Reacciones alérgicas, incluido el edema angioneurótico. Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).		Necrólisis epidérmica tóxica Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
	Artralgia				
Trastornos renales y urinarios					
					Insuficiencia renal aguda Nefritis intersticial

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
	Fatiga	Dolor torácico Edema Malestar general Astenia			
Exploraciones complementarias					
	Disminución del recuento de linfocitos, aumento del recuento de eosinófilos, disminución del bicarbonato en sangre	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			<i>Electrocardiograma de QT prolongado (ver sección 4.4)</i>

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: <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

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 enterobacteriáceas 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 influenzae*.: sensible $\leq 0,12$ mg/l; resistente > 4 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: sensible $\leq 0,5$ mg/l; resistente $> 0,5$ mg/l.
- - *Streptococcus spp* incluyendo los grupos A, B, C, G y *Streptococcus pneumoniae*: sensible $\leq 0,25$ mg/l y resistente $> 0,5$ mg/l

La prevalencia de 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 puede ser un problema la resistencia adquirida
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
<i>Estafilococos SARM, SERM</i>
Aerobios gram negativos
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobios
<i>Grupo de Bacteroides fragilis</i>

° 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.

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_{máx}) 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

Metabolismo y excreción

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 $C_{máx}$ 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 (GFR > 80 ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (GFR < 10 ml/min), la $C_{máx}$ media y el AUC₀₋₁₂₀ 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 $C_{máx}$ 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
Hidrógeno 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

Los comprimidos van acondicionados en sobres unidos de complejo de papel estucado y en blisters de PVC unidos a una lámina de aluminio.

Envases clínicos de 150 comprimidos en blisters de PVC unidos a una lámina de aluminio.

Envases de 3 comprimidos en blisters de PVC unidos a una lámina de aluminio.
Envases que contienen 3 comprimidos en sobres unidos de complejo de papel estucado.

Sobre unidos de complejo de papel estucado.

Puede que solamente estén comercializados algunos 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

Bluepharma - Indústria Farmacêutica, S.A.
São Martinho do Bispo
3045-016 Coimbra
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Azitromicina BLUEPHARMA 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG; N° Reg. 78.030

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

Octubre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo de 2018

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>