FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Krka 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Azitromicina Krka 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Azitromicina Krka 250 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de azitromicina (como azitromicina dihidrato).

Azitromicina Krka 500 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de azitromicina (como azitromicina dihidrato).

Excipiente con efecto conocido:
Azitromicina Krka 250 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene hasta 0,50 mg de sodio.

Azitromicina Krka 500 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene hasta 1 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

250 mg: Comprimidos recubiertos con película blancos o casi blancos, con forma de cápsula (largo: 13,8-14,2 mm, ancho: 6,3-6,7 mm), grabados con "S19" en una cara y la otra cara vacía.
500 mg: Comprimidos recubiertos con película blancos o casi blancos, con forma de cápsula (largo: 16,7-17,3 mm, ancho: 8,2-8,8 mm), grabados con "S5" en una cara y ranurados en la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1.Indicaciones terapéuticas

Azitromicina Krka está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Amigdalitis y faringitis estreptocócica aguda
- Sinusitis bacteriana aguda
- Otitis media bacteriana aguda
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones agudas bacterianas de la piel y estructuras de la piel
- Uretritis y cervicitis causadas por *Chlamydia trachomatis*.

Azitromicina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con exacerbación aguda de bronquitis crónica.
Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg
Azitromicina se debe administrar en una única dosis diaria.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg

Indicación	Pauta posológica de azitromicina
Amigdalitis y faringitis estreptocócica aguda Sinusitis bacteriana aguda Otitis media bacteriana aguda Exacerbación aguda de bronquitis crónica* Neumonía adquirida en la comunidad[#] Infecciones agudas bacterianas de la piel y estructuras de la piel	500 mg/día durante 3 días o bien 500 mg el día 1, seguido de 250 mg/día los días 2-5
Uretritis y cervicitis causadas por *Chlamydia trachomatis*	1 000 mg como dosis única
* Solo para el tratamiento de adultos. # En adultos, y si la situación clínica lo permite, el tratamiento por vía intravenosa también puede continuarse con tratamiento oral, hasta completar un ciclo de tratamiento de 7 a 10 días (consultar los detalles en la ficha técnica de las formulaciones I.V. de azitromicina). Para cada indicación se deben tener en cuenta las pautas terapéuticas, dosis y duración del tratamiento recomendadas en guías de tratamiento actualizadas.	

Dosis omitidas
Si han pasado 12 horas o menos desde la dosis olvidada, se debe aconsejar al paciente que la tome lo antes posible y que tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 12 horas desde la hora habitual de administración de la dosis, debe aconsejarse al paciente que espere hasta la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
No se requiere un ajuste posológico en pacientes con una TFG ≥10 ml/min. Se debe tener precaución cuando se administra azitromicina a pacientes con una TFG <10 ml/min (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B) (ver sección 5.2). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia

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

hepática grave (Child-Pugh clase C). Por tanto, azitromicina se debe administrar con precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población edad avanzada
No se requiere ajuste posológico en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Dado que estos pacientes pueden presentar con mayor frecuencia condiciones proarritmogénicas, se recomienda especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardiaca y *torsade de pointes* (ver sección 4.4.).

Población pediátrica

No existe un uso relevante de azitromicina para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica en pacientes pediátricos.

Existen otras formas farmacéuticas que pueden ser más adecuadas para tratar a pacientes que no pueden tragar comprimidos, así como a pacientes pediátricos que pesen menos de 45 kg.

Forma de administración
Para uso oral.

Los comprimidos pueden tomarse con o sin comida. La administración inmediatamente antes de las comidas puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Azitromicina Krka 250 mg comprimidos recubiertos con película se debe administrar en una dosis única diaria por vía oral.

Azitromicina Krka 500 mg comprimidos recubiertos con película se puede dividir en dos mitades iguales que se pueden utilizar para ajustar la dosis. El comprimido entero o la mitad del comprimido se debe tomar como dosis única diaria según las recomendaciones de administración.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a 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

Desarrollo de resistencias
Azitromicina podría favorecer el desarrollo de resistencias debido a la presencia de concentraciones decrecientes por períodos prolongados en plasma y tejidos tras la finalización del tratamiento (ver sección 5.2). El tratamiento con azitromicina solo se debe iniciar después de una cuidadosa evaluación de su beneficio y de los riesgos, teniendo en cuenta la prevalencia local de resistencia, y cuando las pautas terapéuticas preferidas no estén indicadas.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves
Durante el tratamiento con azitromicina se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como angioedema y anafilaxia (raramente mortal), y reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) como, por ejemplo, el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden ser potencialmente muy graves o mortales (ver sección 4.8). En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de estas reacciones cutáneas y se realizará una vigilancia estrecha ante su posible aparición. Algunas de estas reacciones con azitromicina dan lugar a síntomas recurrentes y requieren periodos de observación y tratamiento más largos. Si se produjese una reacción alérgica, se debe interrumpir el tratamiento con azitromicina y establecerse un tratamiento apropiado. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia tras la interrupción del tratamiento sintomático.

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

Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con otros macrólidos, azitromicina incluida, se ha observado una prolongación de la repolarización cardiaca y del intervalo QT, que confiere un riesgo para desarrollar arritmias cardiacas y *torsade de pointes* (ver sección 4.8). Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (*torsade de pointes incluida*) que den lugar a parada cardiaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes que padecen enfermedades arritmogénicas (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como:

- Pacientes con prolongación del intervalo QT documentada o congénita.
- Pacientes que actualmente estén recibiendo tratamiento con otros principios activos que prolonguen el intervalo QT (ver sección 4.5).
- Pacientes con alteraciones electrolíticas, particularmente en casos de hipopotasemia e hipomagnesemia.
- Pacientes con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca grave.
- Pacientes de edad avanzada, dado que pueden ser más susceptibles a sufrir efectos sobre el intervalo QT asociados a fármacos.

Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante con el uso de azitromicina que pueden provocar un fallo hepático potencialmente mortal, así como hepatitis, ictericia colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática causando algunas de ellas la muerte del paciente (ver sección 4.8). Debe aconsejarse a los pacientes que hayan tenido enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos que interrumpan la administración de azitromicina y que contacten con su médico en caso de presentar signos y síntomas de disfunción hepática, tales como astenia de evolución rápida asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o desarrollo de encefalopatía hepática. En tales casos, se deben realizar inmediatamente pruebas de función hepática y exploraciones complementarias.

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) y colitis pseudomembranosa

Se han notificado casos de DACD y colitis pseudomembranosa con el uso de azitromicina, cuya gravedad pueden oscilar de diarrea leve a colitis mortal (ver sección 4.8). La DACD y la colitis pseudomembranosa deben considerarse en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de azitromicina. También debe considerarse la interrupción del tratamiento con azitromicina y el uso de medidas complementarias junto con la administración de tratamiento específico para *C. difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Infecciones de transmisión sexual

Neisseria gonorrhoeae es con mucha frecuencia resistente a los antibióticos macrólidos, incluida azitromicina, un azálido (ver sección 5.1). Por tanto, no se recomienda el tratamiento con azitromicina de la gonorrea no complicada ni de la enfermedad inflamatoria pélvica a menos que las pruebas de laboratorio confirmen la sensibilidad del microorganismo a este antibiótico. La ausencia de tratamiento o el tratamiento inadecuado de estas infecciones puede dar lugar a complicaciones tardías como infertilidad o embarazo ectópico.

Asimismo, en caso de tratamiento con dosis únicas de azitromicina de la uretritis y la cervicitis causadas por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* (ver sección 4.2) debe excluirse la infección urogenital concomitante por *Mycoplasma genitalium* debido al alto riesgo de aparición de resistencia de este organismo.

Debe también excluirse la infección concomitante debida a *Treponema pallidum*, ya que los síntomas iniciales de sífilis podrían estar enmascarados, lo que retrasaría el diagnóstico.

Todos los pacientes con infecciones urogenitales de transmisión sexual deben iniciar tratamiento antibiótico adecuado y realizar pruebas microbiológicas de seguimiento pertinentes.

Miastenia grave

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

Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia grave así como casos de nueva aparición en pacientes en tratamiento con azitromicina (ver sección 4.8).

Microorganismos no sensibles
El uso de azitromicina puede dar lugar a un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si se produce una sobreinfección, puede que sea necesario interrumpir el tratamiento o aplicar otras medidas adecuadas.

Derivados ergotamínicos
En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina y azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se pueden administrar concomitantemente ambos medicamentos.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque azitromicina es un inhibidor débil del CYP450 y no interactúa significativamente con los sustratos de esta enzima, no se puede descartar por completo la inhibición del CYP3A4. Por tanto, se recomienda precaución en caso de administración conjunta con sustratos del CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho.
Azitromicina es un inhibidor del transportador glicoproteína P. La administración conjunta de azitromicina con sustratos de la glicoproteína P, como digoxina y colchicina, puede aumentar su exposición. Para fármacos con un índice terapéutico estrecho, se aconseja precaución y vigilancia clínica y/o terapéutica del fármaco, y ajustes de la dosis cuando sea apropiado. En este contexto, se debe tener en cuenta la semivida relativamente prolongada de azitromicina (ver sección 5.2).

Medicamentos asociados con prolongación del intervalo QT
Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.4), como antiarrítmicos de las clases IA (p. ej., quinidina y procainamida) y III (p. ej., dofetilida, amiodarona y sotalol), fármacos antipsicóticos (p. ej., pimozida), antidepresivos (p. ej., citalopram), fluoroquinolonas (p. ej., moxifloxacino y levofloxacino), cisaprida, cloroquina e hidroxicloroquina.

La tabla y el texto siguientes presentan información sobre las interacciones farmacológicas potenciales de azitromicina con medicamentos administrados de forma concomitantes. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios clínicos de interacciones con otros medicamentos realizados con azitromicina o, si así se indica, son interacciones farmacológicas potenciales que pueden producirse con azitromicina.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas de importancia clínica entre azitromicina y otros medicamentos

Medicamento (área terapéutica)	**Interacción Efecto sobre la exposición**	**Mecanismo**	**Recomendación relativa a la administración conjunta**
Atorvastatina (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) Azitromicina 500 mg una	Azitromicina: ND Atorvastatina: ↔ AUC ↔ C_{max}	La atorvastatina es un sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína P.	Se debe tener precaución, ya que se han notificado casos poscomercialización de rabdomiólisis en

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

vez al día por vía oral durante 3 días Atorvastatina 10 mg una vez al día por vía oral			pacientes en tratamiento concomitante con azitromicina y estatinas.
Ciclosporina (inmunosupresor) Azitromicina 500 mg una vez al día por vía oral durante 3 días Ciclosporina 10 mg/kg dosis única por vía oral	Azitromicina: ND Ciclosporina: ↔ AUC ↑ 24% C_{max}	La ciclosporina es un sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína P con un índice terapéutico estrecho y/o un competidor por la excreción biliar.	Se debe realizar una vigilancia clínica y terapéutica del fármaco según sea necesario durante y después del tratamiento con azitromicina. Debe ajustarse la dosis de ciclosporina si es necesario.
Colchicina (gota)	Azitromicina: ND Colchicina*:* ↑ 57% AUC_{0-t} ↑ 22% C_{max}	La colchicina es sustrato de la glicoproteína P con un índice terapéutico estrecho.	Es necesaria la vigilancia clínica durante y después del tratamiento con azitromicina.
Dabigatrán (anticoagulante oral)	ND *Esperado:* ↑ Dabigatrán	El dabigatrán es sustrato de la glicoproteína P con un índice terapéutico estrecho.	Se debe tener precaución, ya que los datos de poscomercialización indican un mayor riesgo de hemorragias en pacientes en tratamiento concomitante con azitromicina y dabigatrán.
Digoxina (glucósidos cardiacos)	ND *Esperado:* ↑ Digoxina	La digoxina es sustrato de la glicoproteína P con un índice terapéutico estrecho.	Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles de digoxina, durante y después del tratamiento con azitromicina.
Warfarina (anticoagulante oral) Azitromicina 500 mg una vez al día por vía oral durante 1 día y, posteriormente, 250 mg una vez al día por vía oral durante 4 días	Azitromicina: ND Warfarina: ND Sin cambios en el tiempo de protrombina en un estudio clínico de interacción farmacológica, aunque	No conocido.	Se debe considerar controlar con más frecuencia el tiempo de protrombina durante y después del tratamiento con azitromicina.

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

Warfarina 15 mg dosis oral única	hay informes poscomercialización del aumento de la anticoagulación por anticoagulantes orales de tipo cumarina tras la administración conjunta con azitromicina.		
Nota: Los cambios estadísticamente significativos superiores al 10% se indican como "↑" o "↓", sin cambios como "↔", sin determinar como "ND".			

No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición de azitromicina o de los medicamentos administrados conjuntamente en los estudios clínicos en los que se evaluaron las posibles interacciones farmacológicas de azitromicina con antiácidos administrados por vía oral (hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio), carbamazepina, cetirizina, cimetidina, efavirenz, fluconazol, metilprednisolona, midazolam, rifabutina, sildenafilo, teofilina, triazolam, trimetoprim/sulfametoxazol y zidovudina.

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Se han llevado a cabo estudios de reproducción animal utilizando concentraciones moderadamente tóxicas para la madre. En estos estudios no se encontraron evidencias de efectos teratogénicos. No obstante, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Hay una gran cantidad de datos de estudios observacionales sobre la exposición a azitromicina durante el embarazo (más de 7 000 embarazos expuestos a azitromicina). La mayoría de estos estudios no sugieren un aumento del riesgo de efectos adversos sobre el feto como malformaciones congénitas importantes o malformaciones cardiovasculares.

Las evidencias epidemiológicas relacionadas con el riesgo de aborto espontáneo tras la exposición a azitromicina al inicio del embarazo no son concluyentes. Los estudios en animales no indican toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).
Azitromicina solo se debe utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario.

Lactancia
Azitromicina se excreta en gran medida en la leche materna. No se han observado efectos adversos graves de azitromicina en los lactantes, aunque pueden producirse algunos efectos como diarrea, infección fúngica de la mucosa e hipersensibilidad en recién nacidos/lactantes incluso a dosis por debajo de la dosis terapéutica. La decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con azitromicina debe realizarse teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad
En estudios de fertilidad realizados en ratas, se observaron reducciones de las tasas de embarazo después de la administración de azitromicina. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocida.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de azitromicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se han notificado mareos, somnolencia y convulsiones en algunos pacientes en tratamiento con azitromicina y algunos pacientes experimentaron deficiencia visual o auditiva. Esto debe considerarse a la hora de evaluar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más frecuentes notificadas durante el tratamiento se incluyen diarrea, cefalea, vómitos, dolor abdominal, náusea y valores analíticos anómalos. Otras reacciones adversas importantes incluyen reacciones anafilácticas, *torsade de pointes*, arritmia incluida taquicardia ventricular, colitis pseudomembranosa e insuficiencia hepática (ver sección 4.4). Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) como, por ejemplo, el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociadas al tratamiento con azitromicina (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas identificadas durante la experiencia en ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización conforme a la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia.

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocidas**
Infecciones e infestaciones			Infección por cándida Neumonía Infección por hongos Infección bacteriana Infección vaginal Faringitis Gastroenteritis Rinitis Candidiasis oral		
Trastornos de la sangre y del		Recuento de	Leucopenia, Neutropenia		Trombocitopenia Anemia

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

sistema linfático		linfocitos disminuido Recuento de eosinófilos aumentado Recuento de basófilos aumentado Recuento de monocitos aumentado Recuento de neutrófilos aumentado	Eosinofilia Recuento plaquetario aumentado Hematocrito disminuido		hemolítica
Trastornos del sistema inmune			Angioedema Hipersensibilidad (ver sección 4.4)		Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido		
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo Insomnio	Agitación	Ansiedad Delirio Alucinación Agresividad
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Mareo Disgeusia Parestesia Somnolencia		Miastenia grave (ver sección 4.4) Crisis Anosmia Ageusia Hipoestesia Hiperactividad psicomotora Parosmia Síncope
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			Trastorno del oído Vértigo		Sordera Hipoacusia Acúfenos
Trastornos cardiacos			Palpitaciones		*Torsade de pointes* (ver sección 4.4) Arritmia incluida taquicardia ventricular (ver sección 4.4) Intervalo QT de

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

					electrocardiografía prolongado (ver sección 4.4)
Trastornos vaculares			Sofocos		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea Trastorno respiratorio Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Náuseas	Gastritis Estreñimiento Dispepsia Disfagia Distensión abdominal Boca seca Ulceración de la boca Hipersecreción salival Eructos Flatulencia		Pancreatitis Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4) Cambio de color de la lengua
Trastornos hepatobiliares			Aspartato aminotransferasa aumentada Alanina aminotransferasa aumentada Bilirrubina en sangre aumentada Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Función hepática anormal Ictericia colestásica	Insuficiencia hepática (ver sección 4.4) Hepatitis fulminante Necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción Prurito Urticaria Dermatitis Piel seca Hiperhidrosis	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Reacción de fotosensibilidad	Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoartritis Mialgia Dolor de espalda Dolor de cuello		Artralgia
Trastornos renales y urinarios			Disuria Dolor renal Urea en sangre aumentada		Lesión renal aguda Nefritis tubulointersticial

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

			Creatinina en sangre aumentada		
Trastornos reproductivos y de la mama			Hemorragia intermenstrual Trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Edema Astenia Malestar Fatiga Edema de cara Dolor torácico Pirexia Dolor Edema periférico		
Exploraciones complementarias		Bicarbonato en sangre disminuido	Potasio en sangre anormal Cloruro en sangre aumentado Glucosa en sangre aumentada Bicarbonato en sangre aumentado Sodio en sangre anormal		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Complicación postintervención		

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: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

Las reacciones adversas ocurridas a dosis superiores a las recomendadas fueron similares a las acontecidas a dosis normales (ver sección 4.8). Los síntomas característicos de una sobredosis con azitromicina incluyen síntomas gastrointestinales, es decir, vómitos, diarrea, dolor abdominal y náuseas.

Tratamiento

En caso de sobredosis, está indicado el tratamiento sintomático general y medidas de soporte de las funciones vitales y, si es necesario, la administración de carbón activado o el lavado de estómago.

No existen datos sobre el efecto de la diálisis en la eliminación de azitromicina. No obstante, debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, es poco probable que la diálisis produzca una eliminación significativa del principio activo.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, macrólidos.
Código ATC: J01FA10

Mecanismo de acción
El mecanismo de acción de azitromicina se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas mediante la unión a la subunidad 50S del ribosoma y la inhibición de la translocación de péptidos.

Relación farmacocinética/farmacodinámica
La eficacia depende principalmente de la relación entre el AUC (área bajo la curva) y la CMI (concentración mínima inhibitoria) del organismo causante.

Mecanismos de resistencia
La resistencia frente a azitromicina puede estar basada en los siguientes mecanismos:

- Expulsión: la resistencia puede estar provocada por un aumento del número de bombas de expulsión en la membrana citoplasmática. Esto solo afecta a los macrólidos de anillos de 14 y 15 átomos (denominado fenotipo M).
- Cambio en la estructura de la diana: la afinidad por los sitios de unión de los ribosomas se reduce mediante la metilación del ARNr 23S, lo que provoca resistencia frente a macrólidos (M), lincosamidas (L) y estreptograminas del grupo B (SB) (denominado fenotipo MLSB). Las metilasas que confieren resistencia están codificadas por los genes *erm*. La afinidad a los sitios de unión de los ribosomas también se reduce por mutaciones en la estructura diana del ARNr 23S o mutaciones en las proteínas de la subunidad grande del ribosoma.
- La inactivación enzimática de macrólidos tiene un interés clínico menor.

Con el fenotipo M se ha observado una resistencia cruzada completa entre azitromicina, claritromicina, eritromicina y roxitromicina. El fenotipo MLSB muestra una resistencia cruzada adicional con clindamicina y estreptogramina B. Con el macrólido espiramicina, con un anillo de 16 átomos, se muestra una resistencia cruzada parcial.

Debido a la baja permeabilidad de la membrana externa, la mayoría de las especies gramnegativas presentan resistencia intrínseca a los macrólidos.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad
Los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para azitromicina y se enumeran en el siguiente enlace: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencia de la resistencia adquirida
La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar a nivel geográfico y con el tiempo en especies seleccionadas, y es deseable contar con información local, especialmente cuando se trata de infecciones graves. En particular, se debe buscar asesoramiento de expertos cuando la prevalencia de la resistencia a nivel local sea tal que la utilidad del fármaco en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable. Especialmente en el caso de infecciones graves o tras fallo del tratamiento, se debe confirmar el diagnóstico microbiológico con identificación del patógeno y determinación de su sensibilidad a azitromicina.

Tabla 4: Prevalencia de la resistencia adquirida

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

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos aerobios grampositivos
Streptococcus pyogenes
Microorganismos aerobios gramnegativos
Haemophilus influenzae
Legionella pneumophila°
Moraxella catarrhalis
Microorganismos anaeróbicos
Peptostreptococcus spp.
Otros microorganismos
Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Chlamydophila psittaci
Mycoplasma pneumoniae°
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios grampositivos
Staphylococcus aureus[+]
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae[++]
Estreptococos del grupo viridans
Microorganismos aerobios gramnegativos
Neisseria gonorrhoeae
Microorganismos anaeróbicos
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
Organismos intrínsecamente resistentes
Microorganismos aerobios gramnegativos
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Microorganismos anaeróbicos
Bacteroides spp.

° En el momento de la preparación de las tablas no se disponía de datos actualizados. La sensibilidad se estimó a partir de la bibliografía fuente, bibliografía científica estándar y recomendaciones terapéuticas.

[+] Existen tasa de resistencia superiores a 50% para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en al menos una región.

[++] Las cepas de *Streptococcus pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Las concentraciones séricas máximas (C_{max}) de azitromicina tras la administración de 500 mg de suspensión oral (40 mg/ml), 1 000 mg de polvo para suspensión oral, 500 mg (2 x 250 mg) en comprimidos y 1 000 mg (4 x 250 mg) en cápsulas a voluntarios sanos en condiciones de ayunas fueron de 0,29; 0,75; 0,34 y 1,07 mg/l, respectivamente. El tiempo hasta obtener la concentración máxima en plasma (T_{max}) de azitromicina tras la administración oral osciló de 2 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta media en voluntarios sanos tras la administración de 500 mg de suspensión oral y 1 000 mg de polvo para suspensión oral en sobres fue de 37% y 44% en condiciones de ayuno, respectivamente.

El efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad oral relativa de azitromicina depende de la formulación. Tras la administración de dosis orales de azitromicina 500 mg suspensión oral (40 mg/ml), 1 000 mg de polvo para suspensión oral y 500 mg comprimidos (2 x 250 mg), se obtuvo una exposición similar con alimentos ricos en grasas en comparación con las condiciones de ayuno. Tras la administración de una dosis única de 500 mg (2 x 250 mg) en cápsulas con una comida rica en grasas en comparación con condiciones de ayuno, la media del ratio de C_{max} y AUC_{0-24} se redujo un 52% y un 43%.

La Tabla 5 muestra la media (DE) de los parámetros farmacocinéticos en voluntarios adultos sanos tras pautas de administración estándar con comprimidos y cápsulas.

Tabla 5: AUC_{0-24} y C_{max} de azitromicina el último día de la administración las pautas de administración de 3 y 5 días

Pauta de administración, formulación	**AUC_{0-24} (µg•h/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**
Pauta de 3 días (500 mg al día), comprimido	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
Pauta de 5 días (500 mg Día 1, 250 mg Días 2 al 5), comprimido	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
Pauta de 5 días (500 mg Día 1, 250 mg Días 2 al 5), cápsula	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distribución
Azitromicina se distribuye amplia y rápidamente desde el plasma al compartimiento extravascular, incluidos tejidos como las amígdalas, el pulmón y los tejidos ginecológicos, así como al compartimiento intracelular, en especial leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y monocitos. En estudios farmacocinéticos las concentraciones de azitromicina fueron considerablemente más elevadas en determinados tejidos (hasta 50 veces la concentración máxima observada en el plasma). Esto indica una amplia unión a estos tejidos con un volumen de distribución en estado de equilibrio entre 23 y 31 l/kg. La fase de redistribución desde el compartimento intracelular al extracelular y al plasma puede dar lugar a concentraciones bajas prolongadas tras la finalización del tratamiento.
Azitromicina posee una baja unión a las proteínas plasmáticas, en particular a la alfa-1 glucoproteína ácida, que disminuye con el aumento de las concentraciones del antibiótico: 50%, 23% y 7% de unión a proteínas a concentraciones de 0,05, 0,1 y 1 mg/l, respectivamente.

Biotransformación

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

Azitromicina se metaboliza mínimamente en el hígado y su principal vía de biotransformación es la N-desmetilación del azúcar desosamina. Otras vías incluyen la O-desmetilación, la hidrólisis de cladinosa (desconjugación del azúcar cladinosa) y la hidroxilación del azúcar desosamina y del anillo macrólido.

No existen evidencias de inhibición o inducción del citocromo CYP3A4 hepático clínicamente significativas a través de la formación de un complejo entre el citocromo y el metabolito. Asimismo, no se ha detectado metabolismo autoinducido de azitromicina por esta vía.

Eliminación

Azitromicina se elimina principalmente mediante excreción biliar (activa), sobre todo como fármaco inalterado, aunque también aparecen metabolitos que carecen de actividad antibiótica. La excreción urinaria representa una vía de eliminación menor (menos del 6% de la dosis oral), con aproximadamente el 20% del fármaco que alcanza la circulación sistémica es excretado en la orina. Más del 50% de la excreción en heces y el 12% en orina se produce en forma de compuesto inalterado.

Tras la administración de una dosis única de 500 mg de azitromicina, se estimó un aclaramiento plasmático de 630 ml/min con una semivida terminal de aproximadamente 68 horas. En general, el aclaramiento renal está en el intervalo de 100-189 ml/min, considerablemente menor, tal y como era de esperar, que el aclaramiento plasmático debido a la contribución relativamente menor de la vía de eliminación renal.

Linealidad/No linealidad

Tras la administración oral de una formulación de liberación inmediata, la dosis fue proporcional para AUC_{0-24} y C_{max} en el rango de 250 a 1 000 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La farmacocinética de azitromicina se evaluó en 43 adultos (entre 21 y 85 años de edad) tras la administración oral de una dosis única de 1,0 g (4 cápsulas de 250 mg) a sujetos con una TFG >80 ml/min (n = 12), sujetos con una TFG entre 10 y 80 ml/min (n = 12) y sujetos con una TFG <10 ml/min (n = 19).

La farmacocinética de azitromicina en sujetos con una TFG entre 10 y 80 ml/min no se vio afectada (aumento de la media de C_{max} y AUC_{0-120} de 5,1% y 4,2%, respectivamente, en comparación con sujetos con una TFG >80 ml/min). La media de la C_{max} y AUC_{0-120} aumentó un 61% y un 35%, respectivamente, en sujetos con una TFG <10 ml/min en comparación con sujetos con una TFG >80 ml/min.

No se dispone de datos en sujetos sometidos a diálisis, aunque debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, es poco probable que la diálisis produzca una eliminación significativa de la misma.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de azitromicina se estudió en 22 adultos tras la administración oral de una dosis única de 500 mg (2 cápsulas de 250 mg) a sujetos con función hepática normal (n = 6), Child-Pugh clase A (n = 10) y Child-Pugh clase B (n = 6). La farmacocinética de azitromicina en sujetos con insuficiencia hepática (Child-Pugh clases A y B) mostró un AUC_{0-inf} un 3% y un 19% menor y una C_{max} un 34% y un 72% mayor, respectivamente, en comparación con la de sujetos con función hepática normal.

Población de edad avanzada

En voluntarios de edad avanzada (>65 años) que recibieron 500 mg de azitromicina (2 cápsulas de 250 mg) el día 1 seguido de 250 mg los días 2 a 5 en condiciones de ayuno, el AUC_{0-24} los días 1 y 5 fue de 3,0 y 2,7 μg•h/ml, respectivamente. En el día 5, el AUC_{0-24} y la C_{max} se vieron incrementados en un 29% y un 8% y la T_{max} en un 37,5% en comparación con voluntarios más jóvenes (<40 años). Puesto que estas diferencias no se consideran clínicamente significativas, no es necesario ajustar la dosis en los sujetos de edad avanzada con una función renal y hepática normal.

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

Población pediátrica

La farmacocinética de azitromicina en suspensión oral se caracterizó en 14 niños de 6 a 15 años con faringitis y en 7 niños de 1 a 5 años con otitis media. En estos dos estudios, se administró azitromicina suspensión oral a dosis de 10 mg/kg el día 1, seguido de 5 mg/kg los días 2 a 5. Después de 5 días de tratamiento, los valores medios de AUC_{0-24} fueron de 3,1 µg•h/ml y 1,8 µg•h/ml, respectivamente. El valor medio de C_{max} fue de 0,38 µg/ml y el valor medio correspondiente de T_{max} fue de 2,4 horas en niños de 6 a 15 años y de 0,22 µg/ml y 1,9 horas en niños de 1 a 5 años. Los valores medios de C_{max} y AUC_{0-24} fueron 1,7 veces superiores en niños de 6 a 15 años que en niños de 1 a 4 años.

También se evaluó la farmacocinética de un curso de 3 días de azitromicina en suspensión oral a una dosis diaria de 10 mg/kg en 16 niños de 6 meses a 10 años con infecciones bacterianas. La media de AUC_{0-24} en 7 niños de 2 a 4 años fue de 2,90 µg•h/ml, mientras que en 8 niños de 5 a 10 años el valor fue de 2,08 µg•h/ml. Se registró un valor mínimo de AUC_{0-24} de 0,74 µg•h/ml en un único niño del grupo de 6 meses a 2 años de edad.

No se ha estudiado la farmacocinética de azitromicina en pacientes pediátricos tras la administración de dosis únicas de 30 mg/kg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad no indicaron reacciones adversas claramente relevantes en los seres humanos que no se hubieran considerado ya en otras secciones de la ficha técnica.

No obstante, se ha observado fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) en varios tejidos de ratones, ratas y perros a los que se les administraron dosis múltiples de azitromicina. También se ha observado fosfolipidosis en un grado similar en tejidos neonatales de ratas y perros. Se ha demostrado que el efecto es reversible tras la suspensión del tratamiento con azitromicina. En general, se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos.

En estudios en animales sobre efectos embriotóxicos realizados con dosis moderadamente tóxicas para la madre (2 a 3 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos de 500 mg según la superficie corporal), no se observaron efectos teratogénicos en ratones ni ratas. Se demostró que azitromicina atraviesa la placenta. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día (2 a 3 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos de 500 mg según la superficie corporal) indujeron un ligero retraso de la osificación del feto y un aumento de peso de la madre. En estudios peri y posnatales realizados en ratas se observó un ligero retraso tras el tratamiento con dosis de azitromicina de 200 mg/kg/día (3 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos de 500 mg según la superficie corporal).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460)
Almidón pregelatinizado (almidón de patata)
Lauril sulfato sódico
Hipromelosa (E464)
Croscarmelosa sódica (E468)
Sílice coloidal anhidra (E551)

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

Estearato magnésico (E470b)

Recubrimiento de 250 mg comprimidos
Hipromelosa 5cP (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400

Recubrimiento de 500 mg comprimidos
Copolímero de injerto de Macrogol poli(alcohol vinílico)
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Monocaprilocaprato de glicerol
Poli(alcohol vinílico)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos de 250 mg
Blister (blíster blanco opaco de lámina de PVC/ PVdC - lámina de aluminio): 4 y 6 comprimidos recubiertos con película, en un estuche.

Comprimidos de 500 mg
Blister (blíster blanco opaco de lámina de PVC/ PVdC - lámina de aluminio): 2, 3 y 30 comprimidos recubiertos con película, en un estuche.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia.

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización: 16/julio/2014
Fecha de la última renovación: 07/mayo/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2026

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

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