FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Teva 500 mg comprimidos dispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido dispersable contiene 500 mg de azitromicina (como dihidrato).

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido dispersable contiene 39,0 mg de aspartamo (E-951), menos de 1 mg de alcohol bencílico y glucosa (componente de maltodextrina).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido dispersable.

Comprimidos blancos a casi blancos, redondos, lisos con los bordes biselados, con una ranura en una cara y marcados con "TEVA 500" en la otra. Cada comprimido tiene un diámetro aproximado de 17 mm.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Infecciones del tracto respiratorio superior, incluyendo sinusitis, faringitis, amigdalitis (ver sección 4.4)
- Otitis media aguda
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, incluida la bronquitis aguda, exacerbación de la bronquitis crónica y neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderadamente grave, incluida la neumonía intersticial
- Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada, por ejemplo foliculitis, celulitis y erisipelas.
- Eritema migratorio (primera fase de la enfermedad de Lyme), si los antibióticos de primera y segunda línea (doxiciclina, amoxicilina y cefuroxima axetilo) están contraindicados (ver sección 4.4 para el eritema migratorio).
- Uretritis y cervicitis no complicadas producidas por *Chlamydia trachomatis.*

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Azitromicina Teva se debe administrar como una dosis única diaria.
La duración del tratamiento en función de la infección, se detalla a continuación:

Adultos, niños y adolescentes de 45 kg de peso o más

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

La dosis total es de 1.500 mg, administrado como 500 mg una vez al día durante tres días. Como alternativa, la misma dosis total (1.500 mg) se puede administrar durante un periodo de 5 días, 500 mg como dosis única el primer día, seguidos de 250 mg una vez al día desde los días 2 a 5.

En el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual no complicadas producidas por *Chlamydia trachomatis,* se prescribe una dosis oral única de 1.000 mg.

En el tratamiento del eritema migratorio, la dosis total de azitromicina es de 3.000 mg y se administra de la siguiente manera: 1.000 mg el día 1 y 500 mg todos los días desde el día 2 hasta el día 5, una vez al día.

Niños y adolescentes de menos de 45 kg de peso
En general, la dosis recomendada es de 10 mg/kg/día, administrada como una dosis única durante 3 días consecutivos (dosis máxima de 30 mg/kg). Alternativamente, se puede administrar la misma dosis total durante 5 días, con 10 mg/kg el primer día, seguido de 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes. La dosis máxima total en niños es 1.500 mg.
Otras formas farmacéuticas pueden ser más adecuadas para obtener la posología correcta para pacientes pediátricos de cierto peso.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
En los pacientes de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes arritmogénicos, por lo que se recomienda una precaución particular debido al riesgo de desarrollar arritmia cardiaca y *torsade de pointes*, (ver sección 4.4)

Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario un reajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG 10-80 ml/min) (ver sección 4.4). Debe tenerse precaución cuando se administre azitromicina a pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <10 ml/min) (ver sección 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B), no es necesario un reajuste posológico. Dado que la azitromicina se metaboliza en el hígado y se excreta en la bilis, el uso de azitromicina se debe realizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática significativa. No se han realizado estudios sobre el tratamiento de estos pacientes con azitromicina (ver sección 4.4).

Forma de administración
El comprimido se debe dispersar agitando en una cantidad suficiente de líquido tal como agua, zumo de manzana o naranja (al menos 30 ml) hasta que se obtiene una suspensión fina. Después de que la suspensión haya sido tragada, cualquier residuo debe ser resuspendido en un pequeño volumen de agua y ser tragado. El comprimido dispersable se puede tomar con o sin alimentos.

Las dosis olvidadas deben administrarse lo antes posible y las dosis posteriores deben administrarse de acuerdo con el programa de dosificación recomendado.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina, cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 dematológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis

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

epidérmica tóxica (NET) (mortal en raras ocasiones) y una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instaurar un tratamiento adecuado. Los médicos deben ser conscientes de que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspenda el tratamiento sintomático.

Insuficiencia 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 que supone una amenaza para la vida (ver sección 4.8.).Algunos pacientes puede que hayan padecido anteriormente enfermedades hepáticas o puede que estén en tratamiento con otros medicamentos hepatotóxicos. En caso de signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática, deben realizarse inmediatamente análisis/pruebas de la función hepática. El tratamiento con azitromicina debe interrumpirse si se confirma la disfunción hepática.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular (TFG) 10-80 ml/min) no es necesario un reajuste posológico. En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un aumento del 33% en la exposición sistémica a azitromicina (ver sección 5.2).

Alcaloides ergóticos y azitromicina
En pacientes que reciben derivados ergóticos, el ergotismo se precipita con la coadministración de algunos antibióticos macrólidos. No existen datos sobre la posibilidad de una interacción entre derivados de ergotamina y azitromicina. Sin embargo, debido al potencial teórico de ergotismo, azitromicina y los derivados de ergotamina no se deben administrar de forma conjunta (ver seccción 4.5).

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

Diarrea asociada a Clostridioides difficile
Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento *de C. difficile*.

El *Clostridioides difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridioides difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con azitromicina y la administración de tratamiento específico para C. *difficile.* En caso de que la colitis pseudomembranosa sea inducida por la azitromicina, los antiperistálticos deben estar contraindicados.

Prolongación QT
Se ha visto en el tratamiento con otros antibióticos macrólidos incluyendo azitromicina (ver sección 4.8), una prolongación de la repolarización cardiaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardiaca y Torsade de Pointes. Por lo tanto, debido a que las situaciones siguientes pueden producir un aumento de riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo Torsade de Pointes) lo que puede

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

producir parada cardiaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada) tales como pacientes:

- con prolongación del intervalo QT congénito o confirmado
- recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), hidroxicloroquina, cisaprida y terfenadina; antipsicóticos como fenotiazidas y pimozida; antidepresivos como citalopram; y fluoroquinolonas como moxifloxacino y levofloxacino
- con alteraciones electrolíticas, particularmente en casos de hipopotasemia o hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca grave.

Miastenia gravis
Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina (ver sección 4.8).

Infecciones estreptocócicas
La penicilina es normalmente la primera elección para el tratamiento de la faringitis/amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes* y también para la profilaxis de la fiebre reumática aguda. La azitromicina es en general eficaz contra el estreptococo en la orofaringe, pero no hay datos disponibles que demuestren la eficacia de la azitromicina en la prevención de la fiebre reumática aguda.

Tratamiento a largo plazo
No existe experiencia con respecto a la seguridad y eficacia del uso de azitromicina a largo plazo para las indicaciones mencionadas. En el caso de infecciones recurrentes frecuentes, se debe considerar el tratamiento con otro antibiótico.

Reacciones cutáneas
Se han notificado reacciones cutáneas graves, que ponen en peligro la vida, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica. Los pacientes deben ser advertidos para reconocer reacciones cutáneas, así como los signos y síntomas consistentes que generalmente aparecen en las primeras semanas de tratamiento. En el caso de síntomas consistentes con una reacción cutánea (por ejemplo, erupción progresiva, a menudo con lesiones o ampollas en la mucosa), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con azitromicina. No se recomienda reanudar el tratamiento.

<u>Se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:</u>

La selección de azitromicina para tratar a un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar un agente antibacteriano macrólido basándose en un diagnóstico adecuado para determinar la etiología bacteriana de la infección en las indicaciones aprobadas y la prevalencia de resistencia a azitromicina u otros macrólidos.

En zonas con una elevada incidencia de resistencia a eritromicina A es importante tener en consideración la evolución de los patrones de sensibilidad a azitromicina y a otros antibióticos.

Al igual que con otros macrólidos, se han notificado en algunos países Europeos altos índices de resistencia a azitromicina por *Streptococcus pneumoniae* (ver sección 5.1). Este hecho debe tenerse en cuenta en el tratamiento de infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae.*

Azitromicina no es adecuada para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

En la faringitis bacteriana, sólo se recomienda el uso de azitromicina en los casos en los que no sea posible la terapia de primera línea con beta-lactamasa.

Infecciones en la piel y tejidos blandos

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

El principal causante de infecciones del tejido blando, *Staphylococcus aureus*, es resistente a la azitromicina de forma frecuente. Por tanto, se considera una condición previa al tratamiento de infecciones de tejidos blandos con azitromicina, el realizar un análisis de sensibilidad.

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. pallidium.*

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

Infección por Mycobacterium Avium Complex (MAC) en niños
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la azitromicina para la prevención o el tratamiento de la infección por el complejo Mycobacterium avium (MAC) en niños.

Eritema migratorio
Los pacientes con eritema migratorio deben ser monitorizados cuidadosamente desde una perspectiva clínica, ya que pueden producirse fallos de tratamiento con azitromicina,

Advertencias sobre excipientes:

Alcohol bencílico
El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Este medicamento no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad debido al aumento de riesgo por acumulación.El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios ("síndrome de jadeo") en niños.

Se pueden acumular en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y puede provocar efectos adversos (acidosis metabólica). Úselo con precaución y solo si fuese necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática y en mujeres embarazadas y en madres lactantes.

Aspartamo
El aspartamo se hidroliza en el tracto gastrointestinal cuando se ingiere por vía oral. Uno de los principales productos de hidrólisis es la fenilalanina. Puede ser perjudicial para los pacientes con fenilcetonuria (FCN), un trastorno genético raro en el que la fenilalanina se acumula porque el cuerpo no puede eliminarla correctamente.
No se dispone de datos clínicos o preclínicos que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

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

Glucosa (en maltodextrina procedente de trigo)
Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiácidos

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

Cuando se estudia el efecto de la administración simultánea de antiácido sobre la farmacocinética de azitromicina, no se ha observado un cambio general en la biodisponibilidad, aunque los picos de concentraciones de azitromicina medidos en el plasma se redujeron aproximadamente un 25%. En pacientes en tratamiento con azitromicina y antiácidos, los fármacos no deben tomarse de forma simultánea. Azitromicina debe tomarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de los antiácidos.

Cetirizina
En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el estado estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina (dideoxinosina)
La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg/día de azitromicina con 400 mg/día de didanosina en 6 voluntarios VIH positivo, no pareció afectar la farmacocinética en estado estacionario de didanosina comparada con placebo

Digoxina y colchicina (sustrato P-gp)
Se ha notificado que la administración conjunta de antibióticos macrólidos, incluyendo la azitromicina, con un sustrato de glicoproteína P como la digoxina y la colchicina, ha aumentado los niveles séricos del sustrato de glicoproteína P. Por lo tanto debe considerarse la posibilidad de una elevación de la concentración sérica del sustrato (por ejemplo. digoxina, colchicina), si la azitromicina (o un antibiotico azálido similar) y sustratos de glicoproteína P como la digoxina y colchicina son administrados conjuntamente. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción

Zidovudina
Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron solo un pequeño efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción renal de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de la circulación periférica. La relevancia clínica de este hallazgo no está clara, pero podría ser beneficioso para los pacientes.

Ergotamina
El uso combinado de azitromicina y derivados ergotamínicos no se recomienda debido al potencial teórico de ergotismo (ver sección 4.4).

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

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450.

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

Atorvastatina
La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificado casos posteriores a la comercialización, de rabdomiolisis en pacientes en tratamiento con azitromicina y estatinas.

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

Carbamazepina
En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante

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

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

Anticoagulantes orales cumarínicos
En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han notificado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes que reciben anticoagulantes orales cumarínicos.

Ciclosporina
En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC_{0-5} de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos medicamentos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con éstos.

Efavirenz
La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Fluconazol
La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

Indinavir
La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado tres veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona
En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Midazolam
En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

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

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos y no se requiere un ajuste de dosis.

Rifabutina
La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina (ver sección 4.8).

Sildenafilo
En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y C_{max} del sildenafilo o de su principal metabolito circulante.

Terfenadina
En estudios farmacocinéticos no se ha informado de la evidencia de interacción entre azitromicina y terfenadina. Se ha informado de casos raros en los que la posibilidad de dicha interacción no puede estar totalmente excluida; sin embargo, no existe evidencia específica de que se haya producido.

Teofilina
En estudios en voluntarios sanos no se ha observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.
Como se han notificado interacciones de otros macrólidos con teofilina, se aconseja estar alerta a los signos que indiquen un aumento en los niveles de teofilina.

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

Trimetoprim/sulfametoxazol
La administración conjunta de trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

Hidrocloroquina
Azitromicina debe administrarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT con potencial para inducir arritmia cardíaca, p.ejemplo, hidroxicloroquina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se dispone de datos adecuados sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en animales muestran que se produce el paso a través de la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos. No se ha confirmado la seguridad de azitromicina respecto al uso del principio activo durante el embarazo. Por consiguiente azitromicina sólo deberá administrarse durante el embarazo si el beneficio compensa el riesgo.

Lactancia
Azitromicina se excreta en la leche materna, pero no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres lactantes que hayan caracterizado la farmacocinética de la excreción de azitromicina en la leche materna. Debido a que no se conoce si azitromicina podría producir efectos adversos en el lactante, durante

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

el tratamiento con azitromicina deberá interrumpirse la lactancia. Entre otros efectos el lactante podría padecer diarrea, infección por hongos de las membranas mucosas y sensibilización al antibiótico. Se recomienda descartar la leche durante el tratamiento y hasta 2 días después de suspender el tratamiento. La lactancia puede reanudarse después.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia que sugiera que la azitromicina puede tener un efecto en la capacidad del paciente para conducir vehículos o utilizar máquinas.
Sin embargo, los posibles efectos adversos como mareos y convulsiones deben tenerse en cuenta al realizar estas actividades.

4.8. Reacciones adversas

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos y estudios post-comercialización por el sistema de clasificación por órgano y frecuencia. Las reacciones adversas identificadas en los estudios post-comercialización están incluidas en cursiva. La agrupación de frecuencias se define utilizando la siguiente convención:
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),
Frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Posibles reacciones adversas o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en la experiencia en ensayos clínicos y en los estudios postcomercialización:

Clasificación órgano-sistema	***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***	***Frecuencia no conocida***
Infecciones e infestaciones			Infección fúngica, infección bacteriana, candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección fúngica, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastornos respiratorios, rinitis, candidiasis oral		*Colitis pseudomembranosa* (ver sección 4.4.)
Trastornos de la sangre y sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		Trombocitopenia, anemia hemolítica
Trastornos del			Angioedema,		*Reacción anafiláctica*

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

Clasificación órgano-sistema	***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***	***Frecuencia no conocida***
sistema inmunológico			hipersensibilidad		(ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia		
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo, insomnio	Agitación	*Agresividad, ansiedad,* Delirio, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Mareos, somnolencia, disgeusia, parestesia		*Síncope, convulsiones,* hipoestesia, *hiperactividad ,psicomotora, anosmia, parosmia, ageusia, miastenia gravis* (ver sección 4.4)
Trastornos oculares			Disminución visual		
Trastornos del oído y del laberinto			Trastorno del oído, vértigo		Hipoacusia incluyendo sordera y/o acúfenos
Trastornos cardiacos			Palpitaciones		*Torsade de Pointes* (ver sección 4.4), *arritmia incluyendo taquicardia ventricular* (ver sección 4.4), prolongación de QT del electrocardiograma (ver sección 4.4).
Trastornos vasculares			Sofocos		*Hipotensión*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómitos, dolor abdominal , nauseas	Estreñimiento, flatulencia, dispepsia, gastritis, disfagia, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceras en la boca, hipersecreción salivar		*Pancreatitis, cambios de pigmentación de la lengua*
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática alterada , ictericia colestásica	*Insuficiencia hepática (raramente resulta mortal)* (ver sección 4.4), *hepatitis fulminante, necrosis hepática*
Trastornos de la piel			Erupción,	Reacción de	Síndrome de Stevens-

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

Clasificación órgano-sistema	***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***	***Frecuencia no conocida***
y del tejido subcutáneo			prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis	fotosensibilidad, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	Johnson, *necrólisis epidérmica tóxica*, *eritema multiforme*, *reacción con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS*)
Trastornos músculosqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		Artralgia
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal		*Insuficiencia renal aguda*, *nefritis intersticial*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema, astenia, malestar, fatiga, edema de la cara, dolor en el pecho, pirexia, dolor, edema periférico		
Exploraciones complementarias		Disminución del recuento de linfocitos, aumento del recuento de eosinófilos, disminución del bicarbonato sanguíneo, aumento de basófilos, aumento de monocitos, aumento de neutrófilos	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de urea en sangre, aumento de creatinina en sangre, niveles anormales de potasio en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de cloruros, aumento de glucosa, aumento de plaquetas, disminución de hematocrito, aumento de bicarbonato, niveles de sodio anormales		

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

Clasificación órgano-sistema	*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*	*Frecuencia no conocida*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Complicación posterior al procedimiento		

Las reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con la profilaxis y tratamiento de Complejo *Mycobacterium Avium* se basan en la experiencia de ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización. Estas reacciones adversas difieren de las notificadas con las formulaciones de liberación inmediata o las de liberación prolongada, tanto en clase como en frecuencia**:**

	Muy frecuentes (≥1/10)	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia	Hipoestesia
Trastornos oculares		Alteración visual	
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera	Hipoacusia, acúfenos
Trastornos cardiacos			Palpitaciones
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, distensión abdominal, heces blandas		
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito	Síndrome de Stevens-Johnson, reacción de fotosensibilidad
Trastornos músculosqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Astenia, malestar

Comunicación de reacciones adversas sospechosas

Es importante comunicar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Se permite la monitorización continua de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios comunicar cualquier sospecha de reacción adversa a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

Las reacciones adversas que ocurrieron con dosis más altas a las recomendadas fueron iguales a los efectos adversos conocidos con dosis normales.
Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida reversible de la audición, nausea intensa, vómitos y diarrea.

Tratamiento
En caso de una sobredosis está indicada la administración de carbón activo, medidas generales sintomáticas y medidas de soporte general de las funciones vitales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos de uso sistémico, macrólidos. Código ATC: J01 FA10

Mecanismo de acción
Azitromicina es un antibiótico macrólido que pertenece al grupo de los azálidos. La molécula se sintetiza incorporando un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de eritromicina A. El mecanismo de acción de azitromicina se basa en la supresión de la síntesis proteica bacteriana, por unión a la subunidad 50S ribosómica y por tanto, la inhibición de la translocación de péptidos.

Relación farmacocinética / farmacodinámica
Para la azitromicina, la AUC/CMI es el principal parámetro farmacocinético/farmacodinámico que se correlaciona mejor con la eficacia de la azitromicina.

Mecanismo de resistencia
La resistencia a la azitromicina puede ser inherente o adquirida. Existen tres mecanismos principales de resistencia en bacterias: alteración del lugar de acción, alteración en el transporte de antibióticos y modificación del antibiótico.

La resistencia de los organismos gram-positivos a los macrólidos suele implicar una alteración del lugar de unión a los antimicrobianos. El tipo de resistencia MLS_B (ver a continuación), que puede ser constitutivo en estafilococos o inducido en estafilococos y estreptococos mediante exposición a ciertos macrólidos, está mediado por una variedad de genes adquiridos (familia *erm*) que codifican las metilasas dirigidas al centro de la peptidil transferasa del ARN ribosómico 23S.

La metilación impide la unión de los antibacterianos al ribosoma y da lugar a una resistencia cruzada a los macrólidos (todos los macrólidos cuando es constitutiva), lincosamidas y estreptograminas de tipo B, pero no a las estreptograminas de tipo A. Los mecanismos de resistencia menos frecuentes incluyen la degradación del antimicrobiano mediante enzimas inactivantes (esterasas) y eflujo activo del antimicrobiano de las bacterias.

Los organismos Gram-negativos pueden ser intrínsecamente resistentes a los macrólidos debido a la incapacidad del macrólido para penetrar eficazmente en la membrana celular externa. Los macrólidos que tienen una mejor penetración pueden tener actividad contra algunos organismos gram-negativos.

Los organismos Gram-negativos también pueden producir enzimas ribosómicas metilasa o macrólidos inactivadoras.

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

EUCAST (Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana) Puntos de corte (2022, v. 12.0):

Patógenos	**sensible (mg/l)**	**resistente (mg/l)**

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

Staphylococcus spp.	≤ 2	>2
Streptococcus grupos A, B, C y G	≤0.25	>0.5
Streptococcus pneumonia	≤ 0.25	>0.5
Haemophilus influenzae	Nota[1]	Nota[1]
Moraxella catarrhalis	≤ 0.25	>0.5
Neisseria gonorrhoeae	Nota[2]	Nota[2]

[1] La evidencia clínica de la eficacia de los macrólidos en las infecciones respiratorias por *H. influenzae* es contradictoria debido a las altas tasas de curación espontánea. En caso de que sea necesario probar algún macrólido contra esta especie, se deben utilizar los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) para detectar cepas con resistencia adquirida. El ECOFF para la azitromicina es de 4 mg/L.
[2] La azitromicina siempre se usa junto con otro agente eficaz. Para fines de prueba con el objetivo de detectar mecanismos de resistencia adquiridos, el ECOFF es de 1 mg/L.

Sensibilidad
La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por tanto es útil disponer de la información local sobre resistencias para ciertas especies y particularmente para el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe solicitar un informe de experto cuando el uso del medicamento en algunos tipos de infección sea cuestionable por causa del nivel de prevalencia de resistencia local.

Tabla de sensibilidad

Especies frecuentemente sensibles
Aerobios Gram-negativos
*Haemophilus influenzae**   *Moraxella catarrhalis**   Otros microorganismos   *Chlamydophila pneumoniae*   *Chlamydia trachomatis*   *Legionella pneumophila*   *Mycobacterium avium*   *Mycoplasma pneumonia**
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios Gram-positivos   *Staphylococcus aureus**   *Streptococcus agalactiae*   *Streptococcus pneumoniae**   *Streptococcus pyogenes**   Otros microorganismos   *Ureaplasma urealyticum*
Organismos intrínsecamente resistentes   Aerobios Gram-positivos   *Staphylococcus aureus cepas resistentes a meticilina y eritromicina*   *Streptococcus pneumoniae cepas resistentes a penicilina*   Aerobios Gram-negativos   *Escherichia coli*   *Pseudomonas aeruginosa*   *Klebsiella* spp.   Anaerobios Gram-negativos

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

Grupo Bacteroides fragilis

* La eficacia clínica se demuestra por los organismos sensibles aislados para las indicaciones clínicas aprobadas.

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 cloroquina o medicamentos basados en artemisinina, ya que no se ha establecido la no inferioridad a los medicamentos antipalúdicos recomendados en el tratamiento de la malaria no complicada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras su administración por vía oral, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 2-3 horas. La concentración máxima (Cmax) después de una dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0,4µg/ml.

Distribución

Azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares considerablemente mayores de azitromicina (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada) que las concentraciones plasmáticas, que indica que el fármaco se une ampliamente en los tejidos. Las concentraciones en tejidos como pulmón, amígdala y próstata exceden CIM_{90} probablemente por patógenos después de una dosis única de 500 mg.

En ensayos con animales, se han encontrado altas concentraciones de azitromicina en los fagocitos. También se ha establecido que durante la fagocitosis activa se liberan mayores concentraciones de azitromicina que las liberadas a partir de fagocitos inactivos. Por consiguiente, en ensayos con animales las concentraciones de azitromicina medidas en focos de inflamación fueron altas.

La unión a las proteínas séricas varía según la concentración y oscila entre 12% a 0,5 microgramos/ml hasta 52% a 0,05 microgramos/ml. Se ha calculado que el volumen medio de distribución en estado estacionario (VVss) es de 31,1 l/kg.

Biotransformación y Eliminación

La semivida de eliminación plasmática terminal sigue a continuación de la semivida de depleción tisular que es de 2 a 4 días. Aproximadamente el 12% de una dosis administrada por vía intravenosa se excreta de forma inalterada en la orina durante un periodo de 3 días. Se han encontrado concentraciones particularmente altas de azitromicina sin cambios en la bilis. También se detectaron diez metabolitos en la bilis, que se formaron a través de N- y O-desmetilación, por hidroxilación de anillos de desoxamina y del anillo de glucosa y por hidrólisis del conjugado de cladinosa. Una comparación de los métodos de HPLC y determinación microbiológica, sugiere que los metabolitos no tienen un papel importante en la actividad microbiológica de azitromicina.

Farmacocinética en poblaciones especiales
Insuficiencia renal
Después de una dosis oral única de azitromicina de 1 g, la C_{max} media y el AUC_{0-120} aumentaron un 5,1% y un 4,2% respectivamente en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular de 10-80 ml/min) comparada con la función renal normal (tasa de filtración glomerular > 80 ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave, la C_{max} media y el AUC_{0-120} aumentaron en un 61% y un 35% respectivamente en comparación con los valores normales.

Insuficiencia hepática

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

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, no hay evidencias de un cambio marcado en la farmacocinética sérica de azitromicina en comparación con la función hepática normal. En estos pacientes, la recuperación urinaria de azitromicina parece aumentar tal vez para compensar la reducción del aclaramiento hepático.

Pacientes de edad avanzada
La farmacocinética de azitromicina en hombres de edad avanzada fue similar a la de adultos jóvenes, sin embargo, en mujeres de edad avanzada, aunque se observaron picos de concentraciones mayores (aumentados alrededor de un 30-50%), no se produjo acumulación significativa
En voluntarios de edad avanzada (> 65 años), se observaron valores de AUC más altos (29%) después de 5 días que en voluntarios más jóvenes (<40 años). Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes; No se recomienda ajustar la dosis

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en animales usando exposiciones 40 veces superiores a las que se alcanzaron en dosis terapéuticas clínicas, se encontró que azitromicina causó fosfolipidosis reversible, pero como regla general no hubo consecuencias toxicológicas asociadas. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para humanos que reciban azitromicina siguiendo las recomendaciones.

Las investigaciones electrofisiológicas han demostrado que azitromicina prolonga el intervalo QT.

Potencial carcinogénico
No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico, ya que el fármaco está indicado sólo para tratamiento a corto plazo. No se han observado signos indicativos de actividad carcinogénica en otros estudios.

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 ratones y ratas después de administración oral de azitromicina. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día produjeron ligeros retrasos en la osificación fetal y en la ganancia de peso de la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se han observado ligeros retrasos después de la administración de 50 mg/kg/día de azitromicina.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarina sódica dihidratada
Celulosa microcristalina
Crospovidona tipo A
Povidona
Laurilsulfato sódico
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

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

Aspartamo (E951)
Sabor de naranja (contiene ingredientes aromatizantes, glucosa como maltodextrina de maíz, alcohol bencílico y alfa-tocoferol)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters aluminio PVC/PE/PVDC/PE/PVC conteniendo 3, 6, 12 o 24 comprimidos dispersables.

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

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82364

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

Agosto 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023

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