

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina TecniGen 500 mg polvo para solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 500 mg de azitromicina (equivalente a 524,0 mg de azitromicina dihidrato), que proporciona una solución de 100 mg/ml de azitromicina tras su reconstitución. El concentrado debe diluirse aún más hasta 1 mg/ml o 2 mg/ml.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 101,5 mg de sodio por vial equivalente al 5,1% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

El polvo es de color blanco, con pequeños agregados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Azitromicina polvo para solución para perfusión está indicado en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad causada por microorganismos sensibles (ver sección 5.1), en pacientes adultos donde se requiere una terapia intravenosa inicial.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de azitromicina polvo para solución para perfusión en el tratamiento de pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad debida a los microorganismos indicados es de 500 mg en una dosis única diaria por vía intravenosa durante al menos dos días consecutivos. El tratamiento intravenoso debe continuar con tratamiento oral con una dosis diaria de 500 mg de azitromicina, hasta completar de 7 a 10 días de tratamiento. El momento de pasar al tratamiento oral debe hacerse a criterio médico y en función de la respuesta clínica.

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 especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes con alteración de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10 – 80 ml/min). Azitromicina debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con alteración de la función hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función hepática de leve a moderada pero el medicamento debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas importantes (ver sección 4.4).

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina polvo para solución para perfusión en esta población

Forma de administración

Azitromicina polvo para solución para perfusión se administra mediante perfusión intravenosa una vez reconstituido y diluido. No administrar en bolus ni como inyección intramuscular (ver sección 4.4).

La concentración de la solución y la velocidad de la infusión de **azitromicina** debe ser de 1 mg/ml durante 3 horas o de 2 mg/ml durante 1 hora.

Preparación de la solución para administración intravenosa

Reconstitución

La solución inicial de azitromicina se prepara añadiendo 4,4 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables al vial de 500 mg y agitando el vial hasta que todo el polvo se disuelva. Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 5 ml (no automática) para asegurar que se introduce la cantidad exacta de 4,4 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables. Cada ml de solución reconstituida contiene dihidrato de azitromicina equivalente a 100 mg de azitromicina (100 mg/ml).

Los medicamentos de administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar partículas en suspensión; en caso de que esto sucediese, siendo evidente en el fluido reconstituido, debe desecharse la solución.

La solución reconstituida debe ser diluida antes de su administración como se indica a continuación.

Dilución

Para conseguir una concentración de 1,0 mg/ml a 2,0 mg/ml de azitromicina, transferir 5 ml de la solución de azitromicina de 100 mg/ml a la cantidad apropiada de cualquiera de los diluyentes incluidos en la sección 6.6.

Concentración final de la solución para perfusión (mg/ml)	Cantidad de diluyente (ml)
1.0 mg/ml	500 ml
2.0 mg/ml	250 ml

Se recomienda que se administre una dosis de 500 mg de azitromicina polvo para solución para perfusión, diluida según las instrucciones anteriores, en forma de perfusión intravenosa durante al menos 60 minutos.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

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

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 que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida (ver sección 4.8.). Algunos pacientes puede que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

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

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 deben administrar concomitantemente azitromicina y ergotamina (y sus derivados).

Sobreinfección

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

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

El *Clostridium difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Infecciones estreptocócicas

La penicilina suele ser la primera opción para el tratamiento de la faringitis/amigdalitis por *Streptococcus pyogenes* y también para la profilaxis de la fiebre reumática aguda. En general, la azitromicina es eficaz contra el estreptococo de la orofaringe, pero no se dispone de datos que demuestren su eficacia para prevenir la fiebre reumática aguda.

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina sistémica (ver sección 5.2).

Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento de otros macrólidos, incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y *torsade de pointes* (ver sección 4.8). Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo *torsade de pointes*), que puede provocar una parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

- con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clases IA (quinidina y procainamida) y III, (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida y terfenadina, agentes antipsicóticos como pimozida; antidepresivos como citalopram; y fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino.
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca 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).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina intravenosa en el tratamiento de infecciones en niños.

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

Azitromicina para perfusión debe ser reconstituida y diluida como se indica y, administrada como perfusión intravenosa al menos durante 60 minutos.

No administrar en bolus ni como inyección intramuscular (ver secciones 4.2 y 6.6).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 101,5 mg de sodio por vial, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

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 plasmáticas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. En pacientes que reciben azitromicina y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente. Se debe tomar azitromicina al menos una hora antes o 2 después del antiácido. La coadministración simultánea de gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral con una dosis única de 20 ml de comagaldrox (hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) no afectó a la tasa y el grado de absorción de azitromicina

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

Didanosina (dideoxyinosina): La administración conjunta de dosis diarias de 1.200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos HIV positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

Digoxina y colchicina: Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo la azitromicina, con el 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, si la azitromicina y el sustrato de glicoproteína P como la digoxina son administrados conjuntamente. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y después de 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 la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónico. 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, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

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

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

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un significativo 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 HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificado casos posteriores a la comercialización, de rabdomiolisis en pacientes en tratamiento con azitromicina y estatinas

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

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

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos: En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado 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 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} de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos fármacos. 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 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 la 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, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir: La administración de 1.200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administran conjuntamente. No se observaron reacciones adversas clínicamente significativas 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).

Sildenafil: 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 sildenafil o de su principal metabolito circulante.

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

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

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

Trimetoprim-sulfametoxazol: La administración conjunta de trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1.200 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen suficientes datos sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en animales se demostró que la azitromicina atraviesa la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos (ver sección 5.3). No se ha confirmado la seguridad del uso del

principio activo azitromicina durante el embarazo. Por tanto, azitromicina sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio supera al riesgo.

Lactancia

Se ha notificado que azitromicina se secreta en la leche materna, sin embargo, no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en madres lactantes que hayan caracterizado la farmacocinética de la excreción de azitromicina en la leche humana.

Fertilidad

En estudios de fertilidad realizados en ratas, se ha observado una reducción en la tasa de embarazos tras la administración de azitromicina. Se desconoce la relevancia clínica en humanos de estos hallazgos

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia que sugiera que azitromicina pueda afectar a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización ordenadas de acuerdo al sistema de clasificación por órganos y su frecuencia. Las reacciones adversas identificadas en la experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva. Las frecuencias se definen usando la siguiente clasificación: 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 ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en los notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización.

Sistema de clasificación por órganos	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 $<1/1.000$)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, <i>infección vaginal</i> , neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis candidiasis oral,		Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		<i>Trombocitopenia</i> , anemia hemolítica

Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad		<i>Reacción anafiláctica</i> (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			<i>Anorexia</i>		
Trastornos psiquiátricos			<i>Nerviosismo, insomnio</i>	<i>Agitación</i>	<i>Agresividad, ansiedad, delirio, alucinación</i>
Trastornos del sistema nervioso		<i>Cefalea</i>	<i>Mareo, somnolencia, disgeusia, parestesia</i>		<i>Síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis</i> (ver sección 4.4)
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			Trastorno del oído, vértigo		<i>Alteración de la audición, incluyendo sordera, acufenos</i>
Trastornos cardiacos			<i>Palpitaciones</i>		<i>Torsade de pointes</i> (ver sección 4.4), <i>arritmia</i> (ver sección 4.4), <i>incluyendo taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT en el ECG</i> (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares			<i>Sofocos</i>		<i>Hipotensión</i>

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	<i>Diarrea</i>	<i>Vómitos, dolor abdominal, náuseas</i>	<i>Estreñimiento</i> disfagia, flatulencia, <i>dispepsia</i> , gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar		<i>Pancreatitis</i> , <i>cambio de color de la lengua</i>
Trastornos hepatobiliares				Función hepática anormal, <i>ictericia colestática</i>	<i>Insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal) (ver sección 4.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática.</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			<i>Erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis</i>	Reacciones de fotosensibilidad, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	<i>Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrolisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme</i>
Trastornos musculoesqueléticos			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de		<i>Artralgia</i>

			cuello		
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal		<i>Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en el lugar de inyección, * Inflamación en el lugar de inyección	<i>Edema, astenia, malestar general, fatiga, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico</i>		
Exploraciones complementarias		Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre, basófilos elevados, monocitos elevados, neutrófilos elevados	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada,		

			plaquetas aumentadas , hematocrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal		
Lesiones traumáticas e intoxicaciones			Complicación postintervención		

* sólo para polvo para solución para perfusión

Reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con la profilaxis del Complejo *Mycobacterium avium* y el tratamiento basado en la experiencia en ensayos clínicos y estudios post- comercialización. Estas reacciones adversas difieren de las notificaciones con las formulaciones de liberación inmediatas o de las formulaciones de liberación prolongadas en tipo o en frecuencia:

Sistema de clasificación por órganos	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		Disminución visual	
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera	Discapacidad auditiva, tinnitus
Trastornos cardíacos			Palpitaciones
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, molestias abdominales, deposiciones líquidas		
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, prurito	Síndrome de Stevens-Johnson, reacción de fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Astenia, malestar.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Las reacciones adversas ocurridas a dosis superiores a las recomendadas fueron muy similares a las acontecidas a las dosis normales. En caso de sobredosis se requiere tratamiento general sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, macrólidos, código ATC: J 01 FA10.

Mecanismo de acción

Azitromicina es un antibiótico macrólido que pertenece al grupo de los azálidos. La molécula se obtiene añadiendo un átomo de nitrógeno al anillo lactónico de la eritromicina A. El nombre químico de azitromicina es 9-desoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homo-eritromicina A. El peso molecular es 749,0. El mecanismo de acción de azitromicina se basa en la supresión de la síntesis proteica bacteriana uniéndose a la subunidad ribosomal 50s inhibiendo la translocación peptídica.

Mecanismo de resistencia

Hay dos genes dominantes que determinan la resistencia de los aislados de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*: *mef* y *erm*. El gen *mef* codifica una bomba de flujo que media la resistencia a los macrólidos 14- y 15- solamente. El gen *mef* también se ha descrito en una variedad de otras especies. El gen *erm* codifica una metiltransferasa de ARN 23S que añade grupos de metilo a la adenina 2058 del ARNr 23S (sistema de numeración del ARNr de *E. coli*).

El nucleótido metilado se encuentra en un dominio V y se cree que interactúa con las lincosamidas y la estreptogramina B, además de los macrólidos, dando lugar a un fenotipo conocido como resistencia MLSB. Los genes *erm* (B) y *erm* (A) son aislados clínicos de *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*.

La bomba AcrAB-TolC de *Haemophilus influenzae* es responsable de los valores MIC innatos más altos de los macrólidos.

En los aislados clínicos, las mutaciones en el ARNr 23S, específicamente en los nucleótidos 2057 - 2059 o 2611 en el dominio V, o las mutaciones en la proteína ribosomal L4 o L22, son raras.

Existe una resistencia cruzada completa entre la eritromicina, la azitromicina, otros macrólidos y las lincosamidas para el *Streptococcus pneumoniae*, los estreptococos betahemolíticos del grupo A, el *Enterococcus spp.* y el *Staphylococcus aureus*, incluido el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). Los *Streptococcus pneumoniae* susceptibles a la penicilina tienen más probabilidades de ser susceptibles a la azitromicina que las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina. El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) tiene menos probabilidades de ser susceptible a la azitromicina que el *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina (MSSA).

Puntos de corte

Los puntos de corte de sensibilidad del EUCAST para los patógenos bacterianos típicos son:

- *Staphylococcus spp*; sensible ≤ 1 mg/l; resistente > 2 mg/l

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

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

- *Moraxella catarrhalis*: $\leq 0,5$ mg/l; resistente $> 0,5$ mg/l

- *Neisseria gonorrhoeae*: $\leq 0,25$ mg/l; resistente $> 0,5$ mg/l

Sensibilidad

La sensibilidad de las especies bacterianas a la azitromicina se presenta a continuación. La prevalencia de la 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.

<u>Especies frecuentemente sensibles</u>
Microorganismos Aerobios Gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> (sesible a meticilina)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sensible a penicilina)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Grupo A)
Microorganismos Aerobios Gram-negativos
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> **
<i>Pasteurella multocida</i>
Microorganismos Anaerobios
<i>Clostridium perfringens</i>
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
Porphyromonas spp.
<u>Otros microorganismos</u>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<u>Especies para las que la resistencia adquirida pueda ser un problema</u>
Microorganismos Aerobios Gram-positivos
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (resistencia intermedia a penicilina y resistencia a penicilina)
<u>Organismos con resistencia intrínseca</u>
Microorganismos Aerobios Gram-positivos
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococci MRSA, MRSE *
<u>Microorganismos anaeróbicos</u>
Grupo Bacteroides fragilis

* Los estafilococos resistentes a la meticilina tienen una prevalencia muy alta de resistencia adquirida a los macrólidos y se han colocado aquí porque raramente son sensibles a la azitromicina.

** *Neisseria gonorrhoeae* puede ser resistente a la azitromicina. Hay que tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado de los agentes antibacterianos, incluidas las directrices locales y nacionales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras su administración por vía oral en humanos, la azitromicina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo, y su biodisponibilidad es aproximadamente del 37%. La administración de cápsulas de azitromicina después de una comida sustancial reduce la biodisponibilidad. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 2-3 horas.

En los pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad, tratados con una única perfusión intravenosa diaria de 500 mg de azitromicina, durante una hora, en una solución con una concentración de 2 mg/ml, durante 2 a 5 días, la $C_{max} \pm D$ media alcanzada fue de $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, mientras que la concentración de los niveles mínimos a las 24 horas fue de $0,20 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$ y el AUC₂₄ de $9,60 \pm 4,80 \mu\text{g.h/ml}$.

La C_{max} media, la concentración de los niveles mínimos a las 24 horas y los valores de la AUC₂₄ fueron de $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ y $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g.h/ml}$, respectivamente, en voluntarios normales que recibieron una infusión intravenosa de 500 mg de azitromicina a una concentración de 1 mg/ml, durante 3 horas.

Distribución

Azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares de azitromicina considerablemente superiores (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada) lo que indica que el fármaco se une ampliamente en los tejidos.

Las concentraciones en los tejidos diana como el pulmón, las amígdalas y la próstata superan el valor de MIC₉₀ para los agentes patógenos probables después de una sola dosis de 500 mg. Se han detectado altas concentraciones de azitromicina en el tejido ginecológico 96 horas después de una sola dosis de 500 mg de azitromicina.

En estudios en animales, se han encontrado concentraciones elevadas de azitromicina en fagocitos. También se ha establecido que durante la fagocitosis activa se liberan concentraciones más elevadas de azitromicina que las liberadas de los fagocitos inactivos. En los modelos animales esto da lugar a que se liberen concentraciones elevadas de azitromicina en el lugar de la infección.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación plasmática terminal refleja estrechamente la semivida de depleción tisular que es de 2 a 4 días

En un estudio de dosis múltiples en 12 voluntarios sanos que utilizaron un régimen de dosis intravenosa de 500 mg (1 mg/ml) en una hora durante cinco días, la cantidad de dosis de azitromicina administrada excretada en la orina en 24 horas fue de aproximadamente el 11% después de la primera dosis y del 14% después de la quinta. Estos valores son más altos que el 6% reportado como excretado inalterado en la orina después de la administración oral de azitromicina. La excreción biliar es la principal vía de eliminación del medicamento inalterado, en la bilis humana, así como de diez (10) metabolitos formados a través de la desmetilación N- y O-, la hidroxilación de la desosamina y la ruptura de los anillos de aglicona

del conjugado de la cladinosa. La comparación de los resultados de la HPLC (cromatografía líquida de alta presión) y de los análisis microbiológicos realizados en los tejidos sugiere que los metabolitos no contribuyen a la actividad microbiológica de la azitromicina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Después de una dosis oral única de azitromicina de 1 g, la C_{max} 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 (tasa de filtración glomerular > 80 ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave, la C_{max} 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. En estos pacientes parece que el aclaramiento urinario de azitromicina aumenta, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de azitromicina en 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 voluntarios más jóvenes (< 45 años). Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes, por lo que no se recomienda un ajuste de la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En varios tejidos (por ejemplo, ojo, ganglios de la raíz dorsal, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo y/o páncreas) de ratones, ratas y perros se observó fosfolipidosis tras dosis múltiples de azitromicina (acumulación intracelular de fosfolípidos). La fosfolipidosis se observó, en la misma medida, en tejidos de ratas y perros neonatales. Este efecto se vio que era reversible al cesar el tratamiento con azitromicina. Se desconoce la trascendencia de las conclusiones para animales y humanos.

Investigaciones electrofisiológicas han demostrado que azitromicina prolonga el intervalo QT. No hay evidencia de un potencial para mutaciones genéticas y cromosómicas en modelos *in vivo* e *in vitro*. No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico.

No se han observado efectos teratogénicos en estudios de embriotoxicidad en ratones y ratas tras la administración de azitromicina. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg 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

Ácido cítrico monohidratado.

Hidróxido de sodio.

6.2. Incompatibilidades

La solución reconstituida de azitromicina polvo para solución para perfusión debe ser diluida de acuerdo a las instrucciones y con las soluciones para perfusión compatibles que se describen en la sección 6.6.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, salvo los mencionados en la sección 6.6.

No se deberá añadir ninguna otra sustancia intravenosa, aditivos o medicaciones ni ser infundidas al mismo tiempo por la misma vía intravenosa.

6.3. Periodo de validez

3 años.

- Solución concentrada después de la reconstitución (según las instrucciones): azitromicina polvo para solución para perfusión es química y físicamente estable durante 24 horas, cuando se almacena por debajo de 25 °C.

- Las soluciones diluidas, preparadas de acuerdo con las instrucciones, son química y físicamente estables durante 24 horas a 25 °C o menos, o durante 7 días si se almacenan en refrigeración (5 °C).

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución / dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras de la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Azitromicina TecniGen 500 mg polvo para solución para perfusión EFG se presenta en viales de vidrio (tipo I) de 15 mL, con un tapón de goma de bromobutilo y cerrado con una cápsula de aluminio con dispositivo flip-off.

Tamaños de envase de 1 vial de polvo para solución para perfusión

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Azitromicina polvo para solución para perfusión se presenta en viales de un solo uso.

Preparación de la solución reconstituida

La solución inicial reconstituida se prepara añadiendo 4,4 ml de agua estéril para preparaciones inyectables al contenido inicial del vial de 15 ml de capacidad, con una jeringa estándar de 5 ml (no automatizada) y agitando el vial hasta que se disuelva todo el medicamento. Cada ml de solución reconstituida contiene azitromicina dihidratada equivalente a 100 mg de azitromicina (100 mg/ml).

El medicamento reconstituido es química y físicamente estable durante 24 horas, cuando se almacena a menos de 25 °C. Las soluciones diluidas, preparadas de acuerdo con las instrucciones, son química y físicamente estables durante 24 horas a 25 °C o menos, o durante 7 días si se almacenan en refrigeración (5 °C).

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución / dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución reconstituida debe diluirse aún más antes de su administración.

Dilución de la solución reconstituida

Para conseguir una concentración de 1,0 ó 2,0 mg/ml de azitromicina, transferir 5 ml de la solución de azitromicina de 100 mg/ml a las respectivas cantidades de diluyente indicadas a continuación:

Concentración final de la solución (mg/ml)	Cantidad de diluyente (ml)
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

La solución reconstituida puede diluirse en:

Cloruro sódico al 0,9%
Cloruro sódico al 0,45%
Dextrosa al 5%, en agua
Solución de Ringer lactato

Dextrosa al 5% en Cloruro sódico al 0,3%
Dextrosa al 5% en Cloruro sódico al 0,45%

Los medicamentos de administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas en suspensión antes de su administración. Si la presencia de partículas en suspensión es evidente en la solución reconstituida, deben ser descartadas.

Se recomienda que la dosis de 500 mg de azitromicina polvo para solución para perfusión, diluida como se ha descrito anteriormente, se administre como perfusión intravenosa durante al menos 60 minutos.

La azitromicina no debe administrarse en forma de bolo intravenoso o de inyección intramuscular.

Todo antibiótico no utilizado, así como el material de desecho, debe ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.
Avda. Bruselas, 13
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2024