

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Aurobindo 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 10,80 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, de color blanco a casi blanco, forma ovalada, biconvexo, marcado con “6” y “7” a los lados de la ranura por una de sus caras, y con ‘D’ por su otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales. El tamaño es de 17,1 mm x 8,5 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Azitromicina está indicada en las siguientes infecciones bacterianas causadas por microorganismos sensibles a azitromicina (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Otitis media bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Faringitis, amigdalitis.
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada).
- Neumonía adquirida en la comunidad, de gravedad media a moderadamente grave.
- Infecciones de la piel y los tejidos blandos, de gravedad media a moderada; p.ej. foliculitis, celulitis, erisipelas.
- Uretritis y cervicitis no complicadas 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 debe administrarse en una sola dosis al día.

La duración del tratamiento según el tipo de infección se establece de la siguiente manera:

Adultos, pacientes de edad avanzada y niños y adolescentes con un peso superior a 45 kg:

La dosis a administrar es de 500 mg al día durante 3 días consecutivos (dosis total de 1500 mg). Como alternativa, la misma dosis total (1500 mg) puede ser administrada durante un período de 5 días, con una dosis de 500 mg el primer día, seguida de 250 mg diarios del día 2 al 5.

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

Niños y adolescentes con un peso inferior a 45 kg:

Los comprimidos de azitromicina no son adecuados para pacientes por debajo de 45 kg de peso corporal. Hay otras formas farmacéuticas disponibles para este grupo de pacientes.

Pacientes de edad avanzada

Puede aplicarse la misma dosis que en adultos. Ya que los pacientes de edad avanzada pueden tener alteraciones arritmogénicas, se recomienda precaución particular debido al riesgo de desarrollar arritmias cardíacas y torsade de pointes (ver sección 4.4).

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 (TFG 10 – 80 ml/min). Se debe tener precaución cuando se administra azitromicina en pacientes con alteración grave de la función renal (TFG < 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 (ver sección 4.4).

Forma de administración

Azitromicina debe administrarse como una dosis diaria única. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

Deben ser ingeridos con medio vaso de agua.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, 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 eritromicina y otros macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, incluyendo edema angineurótico y anafilaxia (mortal en raras ocasiones), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (mortal en raras ocasiones) y Reacción a medicamentos 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, el medicamento debe suspenderse y deberá instaurarse un tratamiento adecuado. Los médicos deben saber que la reaparición de los síntomas alérgicos puede ocurrir cuando el tratamiento sintomático se discontinúa.

Insuficiencia hepática

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de azitromicina 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 pueden haber tenido una enfermedad hepática preexistente o haber 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 detenerse si aparece disfunción hepática.

Alcaloides del cornezuelo de centeno y azitromicina

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 derivados de la ergotamina y azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos (ver sección 4.5).

Sobreinfecciones

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda prestar atención a la posible aparición de signos de sobreinfección por microorganismos no sensibles como los hongos. Una sobreinfección puede requerir la interrupción del tratamiento con azitromicina y el inicio de las medidas adecuadas.

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 leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

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. En caso de DACD los medicamentos antiperistálticos están contraindicados.

Insuficiencia renal

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

Acontecimientos cardiovasculares

Durante el tratamiento con 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).

Dado que las siguientes situaciones pueden conducir a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes), lo que puede llevar a un paro cardíaco, azitromicina deberá usarse con precaución en pacientes con alteraciones arritmogénicas (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada), 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 clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida y terfenadina; antipsicóticos como pimozida; antidepresivos como citalopram; y fluoroquinolonas como moxifloxacino y levofloxacino.
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

Estudios epidemiológicos que investigan el riesgo de resultados cardiovasculares adversos con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios observacionales han identificado un riesgo raro a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociada con macrólidos incluyendo azitromicina. Se deben valorar estos hallazgos en relación con los beneficios del tratamiento al prescribirse azitromicina.

Miastenia gravis

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

Población pediátrica

La seguridad y eficacia para la prevención o tratamiento de *Mycobacterium Avium complex* en niños no ha sido establecida.

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:

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

La elección de azitromicina para tratar a un paciente debe tener en cuenta la idoneidad 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 la azitromicina u otros macrólidos.

En zonas con elevada incidencia de resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tener en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros antibióticos.

Al igual que con otros macrólidos, se han notificado altos índices de resistencia a azitromicina por *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) en algunos países europeos (ver sección 5.1). Esto debe tenerse en cuenta en el tratamiento de infecciones producidas por *Streptococcus pneumoniae*.

Faringitis/amigdalitis

Azitromicina no es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la faringitis y la amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes*. Para esto y la profilaxis de la fiebre reumática aguda, la penicilina es el tratamiento de primera elección.

Sinusitis

A menudo, azitromicina no es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la sinusitis.

Otitis media aguda

A menudo, azitromicina no es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la otitis media aguda.

Infecciones de la piel y tejidos blandos

El principal agente etiológico de infecciones del tejido blando, *Staphylococcus aureus*, es frecuentemente resistente a la azitromicina. Por tanto, realizar pruebas de sensibilidad se considera una condición previa al tratamiento de infecciones de tejidos blandos con azitromicina.

Quemaduras infectadas

Azitromicina no está indicada para el tratamiento de quemaduras infectadas.

Enfermedades de transmisión sexual

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

Enfermedades neurológicas o psiquiátricas

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

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de 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 tanto azitromicina como antiácidos, los medicamentos no deben tomarse simultáneamente. Azitromicina debe tomarse al menos 1 hora antes o 2 horas después que los antiácidos.

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 al grado de absorción de azitromicina.

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg de efavirenz al día durante 7 días no produjo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas.

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 (dideoxiinosina)

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH positivo, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

Digoxina (sustratos de la gp-P) y colchicina

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glucoproteína-P como digoxina y colchicina, provoca un aumento de los niveles plasmáticos del sustrato de la glucoproteína-P. Por tanto, en pacientes tratados conjuntamente con azitromicina y sustratos de la gp-P como digoxina, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una elevación de los niveles plasmáticos de esta última.

Zidovudina

Dosis únicas de 1.000 mg y dosis múltiples de 600 mg o 1.200 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la 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.

Derivados ergotamínicos

No se recomienda el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotamínicos debido a la posibilidad teórica de ergotismo (ver sección 4.4).

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

Astemizol, alfentanilo

No se dispone de datos conocidos sobre interacciones con astemizol o alfentanilo. El uso concomitante de estos medicamentos con azitromicina debe hacerse con precaución debido a que se ha descrito la

potenciación de sus efectos cuando se administran de forma simultánea 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 de rabdomiólisis durante el periodo postcomercialización en pacientes que tomaban azitromicina con estatinas.

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

Cisaprida: cisaprida se metaboliza en el hígado por la enzima CYP 3A4. Dado que los macrólidos inhiben dicha enzima, la administración concomitante de cisaprida puede causar el aumento de la prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y torsades 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 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 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 fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben monitorizarse 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: 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 es necesario ajustar

la dosis cuando se administren conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

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. Como se han notificado casos de interacciones entre otros macrólidos y teofilina, se recomienda estar alerta ante signos que indiquen un aumento en los niveles de teofilina.

Triazolam: en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante 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.

Trimetoprima-sulfametoxazol: la administración conjunta de trimetoprima-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 trimetoprima 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 datos clínicos del uso de azitromicina en mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad reproductiva en animales, se mostró que azitromicina atraviesa la placenta, pero no se vieron efectos teratogénicos (ver sección 5.3). No se ha confirmado la seguridad de azitromicina en relación a su uso durante el embarazo, por tanto, solo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios superan el riesgo.

Lactancia

Se ha notificado que azitromicina se excreta en leche materna, pero no hay estudios controlados adecuados en mujeres en periodo de lactancia que hayan caracterizado su farmacocinética de excreción en leche materna.

Debido a que no se sabe si azitromicina puede tener efectos adversos en el lactante, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con azitromicina. Entre otros, pueden darse diarrea, infección micótica de la membrana mucosa, así como sensibilización en el lactante. Se recomienda descartar la lactancia durante el tratamiento y hasta dos días después de finalizarlo. La lactancia puede reanudarse después.

Fertilidad

En estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas, se observaron niveles reducidos de fertilidad tras la administración de azitromicina. No se conoce su relevancia para los seres humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen evidencias sobre los efectos de azitromicina en la capacidad de conducir o manejar maquinaria. No obstante, la posibilidad de efectos indeseables como mareos y convulsiones debe tenerse en cuenta cuando se realicen dichas actividades. La alteración visual y la visión borrosa pueden afectar la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria (sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización clasificadas por órganos y sistemas y frecuencia. Las reacciones adversas notificadas en la fase poscomercialización aparecen en cursiva.

Los grupos de frecuencia se enumeran utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$);

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

Muy raras ($< 1/10.000$); y

No conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo, la frecuencia se presenta 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 postcomercialización:

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 $< 1/10.000$	No conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles
Infecciones e infestaciones					
		<i>Candidiasis, candidiasis oral, infección vaginal, neumonía, infección fúngica, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, alteración respiratoria, rinitis</i>			<i>Colitis pseudomembranosa</i> (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
		Leucopenia, neutropenia, eosinofilia			<i>Trombocitopenia, anemia hemolítica</i>
Trastornos del sistema inmunológico					
		Angioedema, hipersensibilidad			<i>Reacción anafiláctica</i> (ver sección

					4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
	Anorexia				
Trastornos psiquiátricos					
		<i>Nerviosismo, insomnio</i>	<i>Agitación</i>		<i>Agresividad, ansiedad, delirio, alucinaciones</i>
Trastornos del sistema nervioso					
	<i>Cefalea, mareo, parestesia, disgeusia</i>	<i>Hipoestesia, somnolencia</i>			<i>Síncope, convulsión, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (ver sección 4.4)</i>
Trastornos oculares					
	Alteración visual				Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto					
	Sordera	Alteración en la audición, deficiencia auditiva, acúfenos, vértigo			
Trastornos cardíacos					
		<i>Palpitaciones</i>			Torsade de pointes (ver sección 4.4), arritmia (ver sección 4.4), incluyendo taquicardia ventricular, QT prolongado en el electrocardiograma (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares					
		Sofocos			<i>Hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
		Disnea, Epistaxis			
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencias	<i>Vómitos, dispepsia</i>	<i>Estreñimiento, gastritis, disfagia, distensión abdominal, boca seca,</i>			<i>Pancreatitis, cambio de color de la lengua y dientes</i>

		eructos, úlceras bucales, hipersecreción salival			
Trastornos hepatobiliares					
		Hepatitis	Función hepática anormal, ictericia colestásica		Fallo hepático (que raramente resulta en muerte, ver sección 4.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
	Erupción, prurito	Síndrome de Stevens- Johnson, reacción de fotosensibilida d, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis	Reacciones alérgicas incluyendo edema angioneurótico , pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)		Necrolisis epidérmica tóxica, eritema <i>multiforme</i> , reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
	Artralgia	Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello			
Trastornos renales y urinarios					
		Disuria, dolor renal	Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
		Metrorragia, alteraciones testiculares			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
	Fatiga	Edema, astenia, malestar, edema facial, dolor de pecho, pirexia, dolor periférico			
Exploraciones complementarias					
	Disminución en el recuento de linfocitos, aumento en el recuento de eosinófilos,	Aumento de aspartato aminotransfera sa, urea, bilirrubina y creatinina			

	disminución de bicarbonato en sangre, aumento de basófilos, descenso de monocitos, aumento de neutrófilos	elevadas en sangre, potasio anormal en sangre, fosfatasa alcalina aumentada en sangre, aumento de cloruros, aumento de glucosa, aumento de plaquetas, descenso del hematocrito, bicarbonato sódico anormalmente elevado			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
		Complicaciones pos procedimientos			

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con la profilaxis y el tratamiento del Complejo *Mycobacterium Avium* basadas en los notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización. Estas reacciones adversas difieren de aquellas notificadas con las formulaciones de liberación inmediata o prolongada, tanto en tipo como en frecuencia:

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia, disgeusia	Frecuente
	Hipoestesia	Poco frecuente
Trastornos oculares	Alteración visual	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Frecuente
	Alteración en la audición, acúfenos	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, disconfort abdominal, heces blandas	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares	Hepatitis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción, prurito	Frecuente
	Síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuente
	Malestar general, astenia	Poco frecuente

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

Los efectos adversos que ocurrieron con dosis superiores a las recomendadas fueron similares a los conocidos con dosis normales.

Síntomas

Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida reversible de la audición, náusea intensa, vómitos y diarrea.

Tratamiento

En caso de sobredosis están indicadas medidas generales sintomáticas y medidas de apoyo general cuando sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos para uso sistémico, macrólidos. Código ATC: J01FA10.

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 nombre químico de azitromicina es 9-desoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homo-eritromizina A. El peso molecular es 749,0.

Mecanismo de acción

Azitromicina es el primero de una subclase de los antibióticos macrólidos, conocidos como azálidos, que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos. Como consecuencia, se evita la síntesis de las proteínas RNA-dependiente de los organismos sensibles.

Relación farmacocinética / farmacodinamia

Para azitromicina, el AUC/MIC es el mayor parámetro PK/PD en correlación con su eficacia.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a azitromicina puede ser inherente o adquirida. Hay 3 mecanismos principales de resistencia en las bacterias: modificación del objetivo, alteración en el transporte del antibiótico y modificación del antibiótico.

Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas en *Streptococcus pneumoniae*, streptococo beta-hemolíticos del grupo A, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo el *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA).

Puntos de corte:

EUCAST (Comité europeo de los antibiogramas)

Patógenos	Punto de corte MIC (mg/L)	
	Sensible (mg/L)	Resistente (mg/L)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupo A,	≤ 0,25	> 0,5

B, C, G)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nota ¹	Nota ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

Nota¹: 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 cualquier macrólido frente a esta especie, deben utilizarse los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) para detectar cepas con resistencia adquirida. Los ECOFF para cada agente son: azitromicina 4 mg / L.

Sensibilidad:

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.

Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema: La prevalencia de resistencia es igual o mayor del 10% en al menos un país de la Unión Europea.

Tabla: Espectro antibacteriano de azitromicina.

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

* La eficacia clínica ha sido demostrada en aislados sensibles de estos gérmenes, en las indicaciones clínicas aprobadas.

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 (T_{max}) es de 2-3 horas después de tomar el medicamento. La C_{max} media observada tras una única dosis de 500 mg es de aproximadamente 0,4 $\mu\text{g/ml}$.

Distribución

Azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por el organismo. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que las concentraciones de azitromicina medidas en tejidos son notablemente mayores (hasta 50 veces la concentración máxima observada en plasma) que las medidas en sangre. Esto indica que se une fuertemente a los tejidos (equilibrio del volumen de distribución aproximadamente 31 l/kg).

A la dosis recomendada no aparece acumulación sérica. La acumulación aparece en tejidos donde los niveles son mucho mayores que en plasma. Tres días después de una administración de 500 mg (única o dividida en concentraciones parciales), se han medido concentraciones de 1,3-4,8 $\mu\text{g/g}$, 0,6-2,3 $\mu\text{g/g}$, 2,0-2,8 $\mu\text{g/g}$ y 0-0,3 $\mu\text{g/ml}$ en pulmón, próstata, amígdalas y plasma.

En estudios *in vitro* e *in vivo*, azitromicina se acumula en fagocitos. La liberación se estimula por fagocitosis activa. En modelos animales este proceso contribuye a la acumulación de azitromicina en tejidos.

La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable y se mueve del 50% a 0,05 mg/l hasta un 18% a 0,5 mg/l, según la concentración sérica.

Eliminación

La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días.

Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, mayoritariamente en las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones de hasta 237 $\mu\text{g/ml}$ de azitromicina en la bilis, 2 días después de finalizar un tratamiento de 5 días. Se han identificado 10 metabolitos (formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, o por hidrólisis del conjugado cladinosa). Estos metabolitos no parecen tener nada que ver con la actividad microbiológica de azitromicina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Alteración renal

Tras la administración de una dosis única de 1 g de azitromicina, la C_{max} media y el AUC_{0-120} aumentaron un 5,1% y 4,2% respectivamente en sujetos con alteración de la función renal de leve a moderada (TFG entre 10 – 80 ml/min), en comparación con sujetos con una función renal normal (TFG > 80ml/min).

En pacientes con alteración renal grave frente a los pacientes con función renal normal, la C_{max} media y el AUC_{0-120} aumentaron un 61% y 33% respectivamente.

Alteración hepática

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

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de azitromicina en varones de edad avanzada fue similar a la de los adultos jóvenes; sin embargo, en mujeres mayores, aunque se observaron picos altos de concentración (aumentados en un 30-50%), no se dio una acumulación significativa.

En voluntarios de edad avanzada (> 65 años), los valores del área bajo la curva (AUC) tras un régimen de 5 días de tratamiento, fueron ligeramente más altos (29%) que los observados en voluntarios jóvenes (<45 años), pero esta diferencia carece de significación clínica y, por consiguiente, no es necesario recomendar ajustes de la dosificación.

Lactantes, bebés, niños y adolescentes

Se ha estudiado la farmacocinética en niños de 4 meses a 15 años tomando cápsulas, granulado o suspensión. A dosis de 10 mg/kg durante primer día, seguidos de 5 mg/kg diarios del día 2 al 5, la C_{max} obtenida es ligeramente menor que en adultos, con 224 µg/l en niños de 0,6 – 5 años tras 3 días de tratamiento, y 383 µg/l en niños de 6 – 15 años.

La vida media de 36 horas en los niños más mayores estaba dentro del rango esperado para los adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en animales, utilizando exposiciones de 40 veces las alcanzadas a dosis terapéuticas, se vio que azitromicina había causado fosfolipidosis reversible, pero de manera general no se dieron consecuencias toxicológicas asociadas. La relevancia de este descubrimiento para los seres humanos que reciban azitromicina de acuerdo a las pautas recomendadas se desconoce.

Investigaciones electrofisiológicas han demostrado que azitromicina prolonga el intervalo QT.

Potencial carcinogénico:

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

Potencial mutagénico:

En modelos de estudio *in vivo* e *in vitro*, no se dio evidencia de un posible potencial para mutaciones genéticas o cromosómicas.

Toxicidad para la reproducción:

No se observaron efectos teratogénicos en estudios de toxicidad reproductiva en ratas. Dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg/día en ratas llevaron a un retraso leve en la osificación fetal y en la ganancia de peso materna. En estudios peri y post natales en ratas se observaron retrasos leves en el desarrollo físico y de los reflejos, bajo un tratamiento de 50 mg/kg/día de azitromicina y dosis superiores.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Hidrogenofosfato de calcio anhidro
Almidón de maíz pregelatinizado
Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato sódico
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Triacetina

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Azitromicina Aurobindo comprimidos recubiertos con película está disponible en blíster transparente de PVC-Aluminio, conteniendo 3 comprimidos recubiertos.

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

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.
C/ Hermosilla 11, 4º A
28001 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.745

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2019

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/>)