

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Zim 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

5 ml de suspensión reconstituida contiene 200 mg de azitromicina (como dihidrato).

1 ml de suspensión reconstituida contiene 40 mg de azitromicina (como dihidrato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contienen 2.360 mg de sacarosa y 1,245 mg de alcohol bencílico.

Cada ml de suspensión reconstituida contiene 472 mg de sacarosa y 0,249 mg de alcohol bencílico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver

sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.

Polvo granular de flujo libre, de color blanco a blanquecino, después de la reconstitución con agua para obtener una suspensión con sabor a cereza y plátano con ligero olor a vainilla, envasado en botella.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Azitromicina Zim está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):

Pacientes pediátricos de 6 meses de edad o mayores que pesen menos de 45 kg:

- Amigdalitis y faringitis estreptocócica aguda
- Sinusitis bacteriana aguda
- Otitis media bacteriana aguda
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones agudas bacterianas de la piel y estructuras de la piel

Adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y que no pueden tragar las formas farmacéuticas sólidas:

Además de las indicaciones enumeradas anteriormente, este medicamento también está indicado para el tratamiento de:

- Uretritis y cervicitis causadas por *Chlamydia trachomatis*
- Uretritis y cervicitis causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, en combinación con otro agente antibacteriano adecuado (p. ej., ceftriaxona)
- Chancroide.
- Pacientes adultos con exacerbación aguda de bronquitis crónica

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Pacientes pediátricos de 6 meses de edad o mayores que pesen menos de 45 kg

Azitromicina se debe administrar como una dosis única diaria (ver Tabla 1).

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos de 6 meses de edad o mayores que pesen menos de 45 kg

Indicación	Pauta posológica de azitromicina
Sinusitis bacteriana aguda	10 mg/kg/día durante 3 días o bien 10 mg/kg el día 1, seguido de 5 mg/kg/día los días 2-5
Neumonía adquirida en la comunidad	
Infecciones agudas bacterianas de la piel y estructuras de la piel	
Otitis media bacteriana aguda	Dosis única de 30 mg/kg o bien 10 mg/kg/día durante 3 días o bien 10 mg/kg el día 1, seguido de 5 mg/kg/día los días 2-5
Amigdalitis y faringitis estreptocócica aguda	20 mg/kg/día durante 3 días o bien 12 mg/kg/día durante 5 días
Deben tenerse en cuenta las pautas terapéuticas, las dosis y la duración del tratamiento según las recomendaciones de las guías de tratamiento actualizadas para cada indicación.	

La dosis diaria de azitromicina no debe exceder la dosis diaria en adultos de 500 mg, con la excepción del tratamiento de 1 día (dosis única) para la otitis bacteriana media aguda para la que no debe excederse la dosis máxima total de 1.500 mg. La dosis total máxima recomendada para cualquier tratamiento en pacientes pediátricos que pesen menos de 45 kg es 1.500 mg, excepto para la pauta de 5 días de tratamiento para la amigdalitis y faringitis estreptocócica aguda. Ver Tabla 2.

Tabla 2: Dosis diaria máxima recomendada de azitromicina por pauta de dosificación

Peso corporal (Kg)	Dosis máxima de azitromicina por día				
	5 mg/kg (pauta de 5 días, Días 2 a 5)	10 mg/kg (pauta de 3 días o pauta de 5 días, Día 1)	12 mg/kg (pauta de 5 días faringoamigdalitis estreptocócica)	20 mg/kg (pauta de 3 días faringoamigdalitis estreptocócica)	30 mg/kg (pauta de dosis única otitis media aguda)
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg

11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36- < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1.200 mg

no exceder la dosis diaria en adultos 500 mg

El volumen a administrar para obtener las dosis reflejadas arriba, se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Recomendaciones de dosis máxima diaria y volúmenes relacionados de suspensión oral (40 mg/ml) para pacientes pediátricos de 6 meses de edad o mayores que pesen menos de 45 kg.

Peso corporal (Kg)	Dosis máxima de azitromicina por día				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg) ⁺ *	1,75 ml (70 mg) [*]	2,25 ml (90 mg) ⁺⁺	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg) [*]	2,00 ml (80 mg) [*]	2,50 ml (100 mg) ⁺⁺	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg) ⁺ *	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg) ⁺⁺	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg) [*]	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg) ⁺⁺ *	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg) ⁺⁺	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg) [*]	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg) ⁺⁺	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg) ⁺⁺ *	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg) ⁺⁺	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg) [*]	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg) ⁺⁺	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg) ⁺⁺ *	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16 - 25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26 - 35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg) [#]	22,50 ml (900 mg)
36- < 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg) [#]	30,00 ml (1.200 mg)

+ Dosis 5 mg/kg: las dosis recomendadas son 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg), y 1,875 ml (75 mg). Estos valores se han redondeado para obtener la dosis apropiada para ser administrada.

++ Dosis 12 mg/kg: las dosis recomendadas son 2,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg), and 4,2 ml (168 mg). Estos valores se han redondeado para obtener la dosis apropiada para ser administrada.

*azitromicina 20 mg/ml (100 mg/5 ml) polvo para suspensión oral es más apropiada para tratar a estos pacientes.

no exceder la dosis diaria en adultos de 500 mg

Adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y que no pueden tragar formas farmacéuticas sólidas

Azitromicina se debe administrar en una única dosis diaria (Tabla 4).

Tabla 4: Recomendaciones posológicas para adultos y adolescentes que pesen al menos 45 kg y que no pueden tragar las formas farmacéuticas sólidas

Indicación	Pauta posológica de azitromicina
Amigdalitis y faringitis estreptocócica aguda Sinusitis bacteriana aguda Otitis media bacteriana aguda Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica* Neumonía adquirida en la comunidad # Infecciones agudas bacterianas de la piel y estructuras de la piel	500 mg/día durante 3 días o bien 500 mg el día 1, seguido de 250 mg/día los días 2-5
Uretritis y cervicitis causadas por <i>Chlamydia trachomatis</i>	1.000 mg como dosis única
Uretritis y cervicitis causadas por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , en combinación con otro agente antibacteriano adecuado (p. ej., ceftriaxona)	1.000 mg o 2 000 mg* en una única dosis
Chancroide	1.000 mg como dosis única

* Solo para el tratamiento de adultos.

En adultos, y si la situación clínica lo permite, el tratamiento por vía intravenosa también puede continuarse con tratamiento oral, hasta completar un ciclo de tratamiento de 7 a 10 días (consultar los detalles en la ficha técnica de las formulaciones I.V. de azitromicina).

Para cada indicación se deben tener en cuenta las pautas terapéuticas, dosis y duración del tratamiento recomendadas en guías de tratamiento actualizadas.

Dosis omitida

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste posológico en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B) (ver sección 5.2). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Por tanto, azitromicina se debe administrar con precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina en niños menores de 6 meses de edad para ninguna de las indicaciones enumeradas en la sección 4.1.

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

Forma de administración

Para uso oral tras reconstitución.

El polvo para suspensión oral debe tomarse como dosis única diaria con o sin comida. La administración inmediatamente antes de las comidas puede aumentar la tolerancia gastrointestinal. Se debe aconsejar a los pacientes que agiten el frasco de la suspensión oral reconstituida ante de la administración de cada nueva dosis.

Para consultar las instrucciones de reconstitución, ver sección 6.6.

Instrucciones para la reconstitución

Cada frasco contiene 5 ml adicionales de suspensión para asegurar una administración completa. Para la reconstitución, se debe añadir el volumen adecuado de agua al frasco con los gránulos utilizando la jeringa oral (suministrada en la caja) hasta obtener una suspensión homogénea.

- Para 20 ml (800 mg): se deben añadir 12 ml de agua.
- Para 30 ml (1200 mg): se deben añadir 16,5 ml de agua.
- Para 37,5 ml (1500 mg): se deben añadir 20 ml de agua.

La dosis del medicamento se debe medir con la jeringa oral suministrada.

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

Desarrollo de resistencias

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

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

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

Prolongación del intervalo QT

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

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

Hepatotoxicidad

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

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

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

Infecciones de transmisión sexual

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

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

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

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

Miastenia gravis

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

Microorganismos no sensibles

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

Derivados ergotamínicos

En pacientes que reciben derivados ergotamínicos de forma conjunta con algunos antibióticos macrólidos se han observado casos de ergotismo. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina y azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad teórica de desarrollo de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Población pediátrica

Estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPHI)

Se han notificado casos de estenosis pilórica hipertrófica infantil tras la administración de azitromicina durante los primeros 42 días de vida. Se debe pedir a los padres y cuidadores que contacten con su médico si aparece vómito explosivo o irritabilidad con la alimentación.

Excipientes con efecto conocido

Azitromicina 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco contiene sacarosa, sodio y alcohol bencílico

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

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

Este medicamento contiene 1,245 mg de alcohol bencílico en cada 5 ml.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios ("síndrome de jadeo") en niños.

No administre este medicamento a su recién nacido (hasta de 4 semanas de edad) a menos que se lo haya recomendado su médico.

Este producto no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad a menos que se lo indique su médico o farmacéutico.

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque azitromicina es un inhibidor débil del CYP450 y no interactúa significativamente con los sustratos de esta enzima, no se puede descartar por completo la inhibición del CYP3A4. Por tanto, se recomienda precaución en caso de administración conjunta con sustratos del CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho.

Azitromicina es un inhibidor del transportador glicoproteína P. La administración conjunta de azitromicina con sustratos de la glicoproteína P, como digoxina y colchicina, puede aumentar su exposición. Para fármacos con un índice terapéutico estrecho, se aconseja precaución y vigilancia clínica y/o terapéutica del fármaco, y ajustes de la dosis cuando sea apropiado. En este contexto, se debe tener en cuenta la semivida relativamente prolongada de azitromicina (ver sección 5.2).

Medicamentos asociados con prolongación del intervalo QT

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

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

Tabla 4: Interacciones farmacológicas de importancia clínica entre azitromicina y otros medicamentos.

Medicamento (área terapéutica)	Interacción Efecto sobre la exposición	Mecanismo	Recomendación relativa a la administración conjunta
Atorvastatina	Azitromicina: ND	La atorvastatina es	Se debe tener

(inhibidores de la HMGCoA reductasa) Azitromicina 500 mg una vez al día por vía oral durante 3 días Atorvastatina 10 mg una vez al día por vía oral	Atorvastatina: ↔ AUC ↔ Cmax	un sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína P.	precaución, ya que se han notificado casos poscomercialización de rabdomiólisis en pacientes en tratamiento concomitante con azitromicina y estatinas.
Ciclosporina (inmunosupresor) Azitromicina 500 mg una vez al día por vía oral durante 3 días Ciclosporina 10 mg/kg dosis única por vía oral	Azitromicina: ND Ciclosporina: ↔ AUC ↑ 24% Cmax	La ciclosporina es un sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína P con un índice terapéutico estrecho y/o un competidor por la excreción biliar.	Se debe realizar una vigilancia clínica y terapéutica del fármaco según sea necesario durante y después del tratamiento con azitromicina. Debe ajustarse la dosis de ciclosporina si es necesario.
Colchicina (gota)	Azitromicina: ND Colchicina: ↑ 57% AUC0-t ↑ 22% Cmax	La colchicina es sustrato de la glicoproteína P con un índice terapéutico estrecho.	Es necesaria la vigilancia clínica durante y después del tratamiento con azitromicina.
Dabigatrán (anticoagulante oral)	ND <i>Esperado:</i> ↑ Dabigatrán	El dabigatrán es sustrato de la glicoproteína P con un índice terapéutico estrecho.	Se debe tener precaución, ya que los datos de poscomercialización indican un mayor riesgo de hemorragias en pacientes en tratamiento concomitante con azitromicina y dabigatrán.
Digoxina (glucósidos cardiacos)	ND <i>Esperado:</i> ↑ Digoxina	La digoxina es sustrato de la glicoproteína P con un índice terapéutico estrecho.	Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles de digoxina, durante y después del tratamiento con azitromicina.
Warfarina (anticoagulante oral) Azitromicina 500 mg una vez al día por vía oral durante 1 día y, posteriormente, 250 mg una vez al día por vía oral durante 4 días Warfarina 15 mg dosis oral única	Azitromicina: ND Warfarina: ND Sin cambios en el tiempo de protrombina en un estudio clínico de interacción farmacológica, aunque hay informes poscomercialización del	No conocido.	Se debe considerar controlar con más frecuencia el tiempo de protrombina durante y después del tratamiento con azitromicina.

	aumento de la anticoagulación por anticoagulantes orales de tipo cumarina tras la administración conjunta con azitromicina.		
Nota: Los cambios estadísticamente significativos superiores al 10% se indican como “↑” o “↓”, sin cambios como “↔”, sin determinar como “ND”.			

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Las evidencias epidemiológicas relacionadas con el riesgo de aborto espontáneo tras la exposición a azitromicina al inicio del embarazo no son concluyentes. Los estudios en animales no indican toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Azitromicina solo se debe utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario.

Lactancia

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

Fertilidad

En estudios de fertilidad realizados en ratas, se ha observado una reducción de las tasas de embarazo tras la administración de azitromicina. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), 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.

Tabla 5: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			Infección por cándida, Neumonía, Infección por hongos, Infección bacteriana, Infección vaginal, Faringitis, Gastroenteritis, Rinitis, Candidiasis oral		

Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Recuento de linfocitos disminuido, Recuento de eosinófilos aumentado, Recuento de basófilos aumentado, Recuento de monocitos aumentado, Recuento de neutrófilos aumentado	Leucopenia, neutropenia, Eosinofilia, Recuento plaquetario aumentado, Hematocrito disminuido		Trombocitopenia, Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad (ver sección 4.4)		Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido		
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo, insomnio	Agitación	Ansiedad, delirio, alucinación, agresividad,
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Mareo, disgeusia, parestesia, somnolencia		Miastenia grave (ver sección 4.4), Crisis Anosmia, Ageusia Hipoestesia, Hiperactividad psicomotora, Parosmia, Síncope.
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			Trastorno del oído, Vértigo		Sordera Hipoacusia Acúfenos
Trastornos cardiacos			Palpitaciones		<i>Torsade de pointes</i> (ver sección 4.4), Arritmia incluida taquicardia ventricular (ver sección 4.4), Intervalo QT de electrocardiografía prolongado (ver sección 4.4)

Trastornos vasculares			Sofocos		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, Trastorno respiratorio, Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea,	Vómitos, Dolor abdominal, Náuseas	Gastritis, Estreñimiento, Dispepsia, Disfagia, Distensión abdominal, Boca seca, Ulceración de la boca, Hipersecreción salivar, Eructos, Flatulencia ^{#1} .		Pancreatitis, Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4), Cambio de color de la lengua
Trastornos hepatobiliares			Aspartato aminotransferasa aumentada, Alanina aminotransferasa aumentada, Bilirrubina en sangre aumentada, Fosfatasa alcalina en sangre aumentada.	Función hepática anormal, Ictericia colestática	Insuficiencia hepática (ver sección 4.4) Hepatitis fulminante Necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis	Reacciones de fotosensibilidad, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrosis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoartritis, Mialgia, Dolor de espalda, Dolor de cuello		Artralgia ^{#2}

Trastornos renales y urinarios			Disuria, Dolor renal, Urea en sangre aumentada, Creatinina en sangre aumentada		Lesión Insuficiencia renal aguda, Nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragia intermenstrual Metrorragia, Trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema, Astenia, Malestar general, Fatiga ^{#2} , Edema de cara, Dolor torácico, Pirexia, Dolor, Edema periférico		
Exploraciones complementarias		Bicarbonato en sangre disminuido	Potasio en sangre anormal, Cloruro en sangre aumentado, Glucosa en sangre aumentada, Bicarbonato en sangre aumentado, Sodio en sangre anormal		
Lesiones traumáticas y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Complicación postintervención		

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de

Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Mecanismos de resistencia

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

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

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

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

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad

han sido establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para azitromicina y se enumeran en el siguiente enlace: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencia de la resistencia adquirida

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

Tabla 4: Prevalencia de la resistencia adquirida.

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos aerobios grampositivos <i>Streptococcus pyogenes</i> Microorganismos aerobios gramnegativos <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i>[°] <i>Moraxella catarrhalis</i> Otros microorganismos <i>Chlamydia trachomatis</i>[°] <i>Chlamydophila pneumoniae</i>[°] <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>[°]
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios grampositivos <i>Staphylococcus aureus</i>⁺ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>⁺⁺ Microorganismos aerobios gramnegativos <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Organismos intrínsecamente resistentes
Microorganismos aerobios gramnegativos <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

[°] En el momento de la preparación de las tablas no se disponía de datos actualizados. La sensibilidad se

estimó a partir de la bibliografía fuente, bibliografía científica estándar y recomendaciones terapéuticas.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

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

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

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

Distribución

Azitromicina se distribuye amplia y rápidamente desde el plasma al compartimiento extravascular, incluidos tejidos como las amígdalas, el pulmón y los tejidos ginecológicos, así como al compartimiento intracelular, en especial leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y monocitos. En estudios farmacocinéticos las concentraciones de azitromicina fueron considerablemente más elevadas en determinados tejidos (hasta 50 veces la concentración máxima observada en el plasma). Esto indica una amplia unión a estos tejidos con un volumen de distribución en estado de equilibrio entre 23 y 31 l/kg. La fase de redistribución desde el compartimiento intracelular al extracelular y al plasma puede dar lugar a concentraciones bajas prolongadas tras la finalización del tratamiento.

Azitromicina posee una baja unión a las proteínas plasmáticas, en particular a la alfa-1 glucoproteína ácida, que disminuye con el aumento de las concentraciones del antibiótico: 50%, 23% y 7% de unión a proteínas a concentraciones de 0,05, 0,1 y 1 mg/l, respectivamente.

Biotransformación

Azitromicina se metaboliza mínimamente en el hígado y su principal vía de biotransformación es la N-

desmetilación del azúcar desosamina. Otras vías incluyen la O-desmetilación, la hidrólisis de cladinosa (desconjugación del azúcar cladinosa) y la hidroxilación del azúcar desosamina y del anillo macrólido.

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

Eliminación

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

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

Linealidad/No linealidad

Tras la administración oral de una formulación de liberación inmediata, la dosis fue proporcional para AUC_{0-24} y C_{max} en el rango de 250 a 1.000 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

La farmacocinética de azitromicina en suspensión oral se caracterizó en 14 niños de 6 a 15 años con faringitis y en 7 niños de 1 a 5 años con otitis media. En estos dos estudios, se administró azitromicina

suspensión oral a dosis de 10 mg/kg el día 1, seguido de 5 mg/kg los días 2 a 5. Después de 5 días de tratamiento, los valores medios de AUC_{0-24} fueron de 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectivamente. El valor medio de C_{max} fue de 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y el valor medio correspondiente de T_{max} fue de 2,4 horas en niños de 6 a 15 años y de 0,22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 1,9 horas en niños de 1 a 5 años. Los valores medios de C_{max} y AUC_{0-24} fueron 1,7 veces superiores en niños de 6 a 15 años que en niños de 1 a 4 años.

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa,
Fosfato sódico tribásico dodecahidrato,
Hidroxipropilcelulosa
Goma xantán,
Aroma de cereza
Aroma de vainilla
Aroma de plátano

Aroma de cereza:

Maltodextrina de maíz, sustancias saborizantes, alcohol bencílico (E1519), Sabor natural, Trietil citrato (E1205) y preparado de saborizantes.

Aroma de vainilla: Maltodextrina de maíz, Almidón de maíz (E1450), sabor natural, triacetina y complejos de saborizantes naturales.

Aroma de plátano: Maltodextrina de maíz, goma arábica (E414), sabor natural, propilenglicol (E1520), sustancias saborizantes naturales, sustancias saborizantes artificiales, complejos de saborizantes naturales.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frasco sin abrir: 30 meses.

Suspensión reconstituida: 7 días para 15ml de suspensión reconstituida y 10 días para 30ml de suspensión reconstituida.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de la reconstitución: No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Tras la reconstitución: No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se acondiciona en frascos de HDPE blanco translucidos con tapón de PP a prueba de niños acondicionados en una caja de cartón.

Se presenta en frascos de para preparar 15 ml y 30 ml de suspensión reconstituida.

Se incluye una jeringa dosificadora graduada (medición de 0 a 10 ml) con un adaptador a presión al frasco, una cuchara dosificadora (medición de 2,5, 5 y 10 ml) y vaso dosificador (medición de 10 ml y 20 ml).

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 las normativas locales

Instrucciones para la reconstitución

1. Invierta el frasco y agítelo enérgicamente para liberar el polvo.
2. Añada despacio la siguiente cantidad de agua: 10 ml o 15 ml en función del tamaño del frasco, agitando suavemente al mismo tiempo (para ello puede utilizar la jeringa dosificadora que se acompaña).
3. Coloque el tapón de plástico perforado y presiónelo hasta que quede introducido en la boca del frasco. Cierre el frasco con la tapa metálica. Agite enérgicamente durante 1 o 2 minutos para obtener una suspensión homogénea.
4. Tras la reconstitución, habrá un volumen útil de 15 ml o 30 ml.

Instrucciones de uso de la jeringa para administrar la suspensión previamente reconstituida:

Agite enérgicamente la botella cerrada de la suspensión reconstituida antes de cada uso durante aproximadamente 2 minutos.

1. Abra el frasco
2. Encaje la jeringa oral en el cuello del frasco.
3. Gire el frasco con la jeringa oral abajo y retire la cantidad de suspensión prescrita por el médico.
4. Retire la jeringa oral del frasco.
5. El medicamento puede administrarse directamente en la boca con la jeringa oral. El paciente debe permanecer erguido durante la administración. Apunte con la jeringa para uso oral al interior de la mejilla y libere la suspensión lentamente en la boca del paciente.
6. Enjuague la jeringa oral.

7. Cierre el frasco con el cierre de seguridad; el adaptador permanecerá en el cuello de la botella.

Instrucciones de uso del vaso o cuchara para administrar la suspensión previamente reconstituida:

Agite enérgicamente la botella cerrada de la suspensión reconstituida antes de cada uso.

1. Abra el frasco
2. Retire la cantidad de suspensión prescrita por el médico usando el vaso o cuchara dosificador.
3. El medicamento puede administrarse directamente en la boca con el vaso o cuchara dosificador. El paciente debe permanecer erguido durante la administración.
4. Enjuague el vaso o cuchara dosificador.
5. Cierre el frasco con el cierre de seguridad.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ZIM Laboratories Limited SIA
Vangažu iela 23, Riga,
LV-1024,
Letonia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.357

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

Junio 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2026

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