

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Alter 500 mg granulado para suspensión oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 500 mg de azitromicina (como dihidrato).

Excipientes con *efecto* conocido:

Cada sobre contiene:

4917,5 mg de sacarosa

23,63 mg de sodio

0,0044 mg de etanol

1,12 mg de alcohol bencílico.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral en sobre.

Granulado de color blanco/marfil con olor a cereza.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Azitromicina está indicado para las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles a la azitromicina (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1):

- Sinusitis bacteriana aguda.
- Faringoamigdalitis.
- Otitis media aguda.
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
- Neumonía adquirida en la comunidad, de leve a moderadamente grave.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, de gravedad leve a moderada.
- Uretritis (gonocócica y no gonocócica) y cervicitis.
- Chandroide.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso, la gravedad de la infección y del lugar de la infección, y de la sensibilidad del microorganismo. Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

Población pediátrica de más de 45 kg de peso y adultos

La dosis total de azitromicina para sinusitis bacteriana aguda, faringoamigdalitis, otitis media aguda, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, de leve a moderadamente grave e infecciones de la piel y tejidos blandos, de gravedad leve a moderada es de 1.500 mg, administrando durante tres días consecutivos (500 mg al día). Como alternativa, la dosis total se puede administrar también durante un periodo de 5 días (500 mg como dosis única el primer día, seguidos de 250 mg una vez al día).

Para sinusitis, el tratamiento está indicado para adultos y adolescentes mayores de 16 años.

En la uretritis (gonocócica y no gonocócica) (y cervicitis la dosis es de 1.000 mg como dosis única oral. En caso de infección por *N. gonorrhoea*, administrar la misma dosis en combinación con ceftriaxona (250 mg).

En chancroide administrar 1.000 mg al día en una única dosis.

Población pediátrica de menos de 45 kg de peso

Este medicamento sólo es adecuado para aquellos niños y adolescentes de más de 45 kg de peso, para los que se recomienda la misma dosis que para los adultos. Para los de peso menor se recomienda utilizar otras presentaciones.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste posológico en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) entre 10- 80 ml/min. Se debe tener precaución cuando se administra azitromicina a pacientes con TFG < 10 ml/min. (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B), no es necesario un reajuste posológico (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía Oral

Verter el contenido del sobre en un vaso. Añadir un poco de agua y mezclar bien. Debe administrarse como una dosis diaria única.

Una vez preparado debe ser ingerido inmediatamente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones alérgicas

Al igual que con eritromicina y otros antibióticos macrólidos, se han notificado raramente reacciones alérgicas graves, entre ellas se incluyen angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

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

Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida (ver sección 4.8). Algunos pacientes puede que hayan padecido anteriormente enfermedades hepáticas o puede que estén en tratamiento con otros medicamentos hepatotóxicos.

En caso de signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática, deberán realizarse inmediatamente análisis/pruebas de la función hepática. El tratamiento con azitromicina deberá interrumpirse si se confirma la disfunción hepática.

Derivados ergotamínicos

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

Sobreinfección

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

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea 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.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no es necesario un reajuste posológico. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) dado que la exposición sistémica puede estar aumentada (se ha observado un aumento del 33%) (ver sección 5.2)

Prolongación del intervalo QT

Se ha visto en el tratamiento con otros antibióticos macrólidos incluyendo azitromicina (ver sección 4.8), una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y Torsade de Pointes. Por lo tanto, debido a que las situaciones siguientes pueden producir un aumento de riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo Torsade de Pointes) lo que puede producir parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades arritmogénicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada) tales como pacientes:

- Con prolongación del intervalo QT congénito o confirmado

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

Miastenia gravis

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

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:

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

Población pediátrica

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

Se ha notificado estenosis pilórica hipertrófica infantil tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida). Se debe informar a los padres y cuidadores para que contacten con su médico si aparece vómito o irritabilidad con la alimentación.

Azitromicina contiene sacarosa

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

Azitromicina contiene alcohol

Este medicamento contiene 0,000076 % de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 0,0044 mg por sobre.

Azitromicina contiene sodio

Este medicamento contiene 23,63 mg de sodio por sobre, equivalente a 1,18% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendado por la OMS para un adulto.

Azitromicina contiene alcohol bencílico

Este medicamento contiene 1,12 mg de alcohol bencílico en cada sobre . 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 se debe administrar este medicamento a recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad). Este medicamento no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad.

Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia así como en insuficiencia renal o hepática.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiácidos

Cuando se estudia el efecto de la administración simultánea de antiácido sobre la farmacocinética de azitromicina, no se ha observado un cambio general en la biodisponibilidad, aunque los picos de

concentraciones de azitromicina medidos en el plasma se redujeron aproximadamente un 25%. En pacientes que estén en tratamiento con azitromicina y antiácidos, los fármacos no deben tomarse de forma simultánea.

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 (dideoxinosina)

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

Digoxina y colchicina:

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas de digoxina. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

Zidovudina

Dosis únicas de 1.000 mg y dosis múltiples de 1.200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron sólo un pequeño efecto en la farmacocinética plasmática o en la excreción renal de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de la sangre periférica. La relevancia clínica de este hallazgo no está clara, pero podría ser beneficioso para los pacientes.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver sección 4.4).

Derivados ergotamínicos

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos (ver sección 4.4) por lo que no se recomienda su uso concomitante.

Citocromo P450

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

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

Atorvastatina

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

Carbamazepina

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

Cimetidina

En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada dos horas antes), sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con azitromicina.

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 notificado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes que reciben anticoagulantes orales cumarínicos.

Ciclosporina

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC₀₋₅ de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos medicamentos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis convenientemente.

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 se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos y no se requiere un ajuste de dosis.

Rifabutina

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

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutinina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutinina, 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

No hay evidencia de interacción entre azitromicina y terfenadina, según lo notificado en los estudios farmacocinéticos.

Se han notificado casos raros en los que la posibilidad de dicha interacción no puede estar totalmente excluida, sin embargo, no existe evidencia específica de que se haya producido.

Se debe administrar con precaución azitromicina en combinación con terfenadina.

Teofilina

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

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg el día 1 y 250 mg el día 2 con 0,125 mg de triazolam el 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 1.200 mg de azitromicina en el día 7^o 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

En estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en animales se demostró que la azitromicina atraviesa la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos.

Hay una gran cantidad de datos de estudios observacionales realizados en varios países sobre la exposición a la azitromicina durante el embarazo, comparado con el uso de ningún antibiótico o el uso de otro antibiótico durante el mismo período. Si bien la mayoría de los estudios no sugieren una relación con efectos fetales adversos, tales como malformaciones congénitas importantes o malformaciones cardiovasculares, existen evidencias epidemiológicas limitadas de un mayor riesgo de aborto espontáneo tras la exposición a la azitromicina al inicio del embarazo.

La azitromicina solo se debe utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario y se espera que el beneficio del tratamiento supere cualquier pequeño aumento de los riesgos que puedan existir.

Lactancia

La limitada información disponible en la literatura médica publicada indica que la azitromicina está presente en la leche humana a una dosis diaria media máxima estimada de 0,1 a 0,7 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos graves de la azitromicina en lactantes.

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 observó la reducción de las tasas de embarazo después de la administración de azitromicina. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocido.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia que sugiera que la azitromicina puede tener un efecto en la capacidad del paciente para conducir vehículos o utilizar máquinas. No obstante, debido a que durante el tratamiento con azitromicina se han notificado casos de somnolencia y mareos, el paciente debe tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca como le puede afectar la toma de azitromicina de forma individual.

4.8. Reacciones adversas

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos y estudios postcomercialización por el sistema de clasificación por órgano y frecuencia. Las reacciones adversas identificadas en los estudios postcomercialización están incluidas en cursiva. La agrupación de frecuencias se define 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 ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

| <i>Sistema de Clasificación Órganos</i> | <i>Muy frecuentes $\geq 1/10$</i> | <i>Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$</i> | <i>Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$</i> | <i>Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$</i> | <i>Frecuencia no conocida</i> |
|--|--|--|--|---|--|
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | | | Candidiasis, Infección vaginal, Neumonía, Infección fúngica, Infección bacteriana, Faringitis, Gastroenteritis, Trastornos respiratorios, Rinitis, Candidiasis oral. | | Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4.) |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | | | Leucopenia, Neutropenia, Eosinofilia. | | Trombocitopenia, Anemia hemolítica. |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | | | Angioedema, Hipersensibilida d. | | Reacción anafiláctica (ver sección 4.4) |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | | | Anorexia | | |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | | | Nerviosismo, Insomnio. | Agitación. | Agresividad, Ansiedad, Delirio, Alucinaciones. |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | Cefalea | Mareo, Somnolencia, | | Síncope, Convulsiones, |

| | | | | | |
|--|---------|---|--|--|---|
| | | | Disgeusia, Parestesia. | | Hipoestesia, Hiperactividad psicomotora Anosmia, Ageusia, Parosmia, Miastenia gravis (ver sección 4.4). |
| <i>Trastornos oculares</i> | | | Alteración visual | | |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto</i> | | | Trastorno del oído Vértigo | | Alteración de la audición incluyendo sordera y/o acúfenos. |
| <i>Trastornos cardiacos</i> | | | Palpitaciones | | Torsade de Pointes (ver sección 4.4), Arritmia incluyendo taquicardia ventricular (ver sección 4.4), Prolongación de QT del electrocardiograma (ver sección 4.4). |
| <i>Trastornos vasculares</i> | | | Sofocos | | Hipotensión |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | | | Disnea, Epistaxis. | | |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Diarrea | Vómitos, Dolor abdominal, Nauseas. | Estreñimiento, Flatulencia, Dispepsia, Gastritis, Disfagia, Distensión abdominal, Boca seca, Eructos, Úlceras en la boca, Hipersecreción salivar. | | Pancreatitis, Cambios de pigmentación en la lengua. |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | | | | Función hepática alterada, Ictericia colestásica. | Insuficiencia hepática que raramente resultó mortal (ver sección 4.4), Hepatitis fulminante, Necrosis hepática. |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | | Erupción cutánea, Prurito, Urticaria, Dermatitis, Piel seca, Hiperhidrosis. | Reacciones de fotosensibilidad, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos | Síndrome de StevensJohnson (SJS), necrolisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme |

| | | | | | |
|--|--|--|---|--|---|
| | | | | (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) | |
| <i>Trastornos músculosquelético s y del tejido conjuntivo</i> | | | Osteoartritis, Mialgia, Dolor de espalda, Dolor de cuello. | | Artralgia |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | | | Disuria, Dolor en los riñones. | | Insuficiencia renal aguda, Nefritis intersticial. |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i> | | | Metrorragia, Trastorno testicular. | | |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | | | Edema, Astenia, Malestar general, Fatiga, Edema de la cara, Dolor en el pecho, Pirexia, Dolor, Edema periférico. | | |
| <i>Exploraciones complementarias</i> | | Disminución del recuento de linfocitos, Aumento del recuento de eosinófilos, Disminución del bicarbonato sanguíneo, Aumento de basófilos, Aumento de monocitos, Aumento de neutrófilos. | Aumento de aspartato minotransferasa, Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de bilirrubina sanguínea, Aumento de urea en sangre, Aumento de creatinina en sangre. Niveles alterados de potasio en sangre, Aumento de fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de cloruros, Aumento de glucosa, Aumento de plaquetas, Disminución de hematocrito, Aumento de bicarbonato, Niveles de sodio alterados. | | |
| <i>Lesiones</i> | | | Complicación | | |

| | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|
| <i>traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i> | | | posterior a procedimientos quirúrgicos. | | |
|--|--|--|---|--|--|

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 nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Las reacciones adversas que ocurrieron con dosis más altas a las recomendadas fueron similares a los efectos adversos a dosis normales.

Síntomas

Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida de audición reversible, náuseas graves, vómitos y diarrea.

Tratamiento

En caso de una sobredosis está indicada la administración de carbón activo, tratamiento sintomático general y medidas para mantener las funciones vitales según sea requerido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos de 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-eritromicina A.

Mecanismo de acción

Azitromicina se une al componente 23S del RNA ribosómico (RNAr) en la subunidad 50s del ribosoma. Bloquea la síntesis de las proteínas inhibiendo la etapa de transpeptidación/translocación de dicha síntesis proteica.

Mecanismo de resistencia

Generalmente, la resistencia de diferentes especies bacterianas a los macrólidos se produce mediante tres mecanismos asociados con la alteración del lugar de acción, la modificación del antibiótico o por la alteración del transporte del antibiótico (bomba de flujo). La bomba de flujo en estreptococos obedece a la presencia de los genes *mef* y da lugar a una resistencia limitada a los macrólidos (fenotipo M). La modificación en la diana está controlada por metilasas codificadas por genes *erm*.

Los dos mecanismos de resistencia a macrólidos más frecuentemente encontrados, incluyendo azitromicina, son la modificación del lugar de acción (a menudo por metilación del 23S rRNA) y la bomba de expulsión. La aparición de estos mecanismos de resistencia varía de especie a especie y dentro de la misma especie, la frecuencia de resistencia varía según la localización.

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

Las cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sea sensible a azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina. Las cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas sensibles a meticilina (MSSA).

La inducción de resistencias significativas en ambos modelos, *in vitro* e *in vivo*, es rara, siendo ≤ 1 el aumento de dilución en CMI para *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *Enterobacteriae*, después de nueve administraciones sub-letales de principio activo y tres aumentos de dilución para *S. aureus* el desarrollo de resistencias *in vitro* causadas por mutación es rara.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

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

La prevalencia de resistencias para las especies determinadas puede variar geográficamente y con el tiempo, y es preferible la información local sobre resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Si fuese necesario, se debe buscar la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de un agente en algunos tipos de infección sea cuestionable.

Especies en los 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.

| |
|---|
| Especies |
| Especies frecuentemente sensibles |
| Aerobios Gram-positivos |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> Sensible a eritromicina Sensible a penicilina |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> Sensible a eritromicina |
| Aerobios Gram-negativos |
| <i>Bordetella pertussis</i> |
| <i>Escherichia coli-ECET</i> |
| <i>Escherichia coli-ECEA</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Haemophilus ducreyi</i> |
| <i>Legionella spp.</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> Sensible a eritromicina Sensibilidad intermedia a eritromicina |
| <i>Pasteurella multocida</i> |
| Anaerobios |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i> |
| <i>Prevotella spp</i> |

| |
|--|
| <i>Porphyromonas</i> spp. |
| <i>Propionibacterium</i> spp. |
| Otros microorganismos |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| <i>Listeria</i> spp. |
| Complejo <i>Mycobacterium avium</i> |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema |
| Aerobios Gram-positivos |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Sensible a meticilina |
| <i>Coagulasa-neg. Staphylococci</i> Sensible a meticilina+ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> Sensibilidad intermedia a penicilina Resistente a penicilina Sensibilidad intermedia a eritromicina |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> Sensibilidad intermedia a eritromicina |
| Grupo <i>Streptococci viridans</i> Sensibilidad intermedia a penicilina |
| Aerobios Gram-negativos |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> Resistente a eritromicina |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| Anaerobios |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. |
| Organismos intrínsecamente resistentes |
| Aerobios Gram positivos |
| <i>Corynebacterium</i> spp. |
| <i>Enterococcus</i> spp. |
| <i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> Resistente a eritromicina Resistente a penicilina y eritromicina |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> Resistente a eritromicina |
| Grupo <i>Streptococci viridans</i> Resistente a penicilina Resistente a eritromicina |
| Aerobios Gram negativos |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Anaerobios |
| Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> |

+ Resistencia mayor del 50%

Población pediátrica

Tras la evaluación de los estudios realizados en niños, no se recomienda el uso de azitromicina para el tratamiento de la malaria, ni en monoterapia ni en combinación con cloroquina o con medicamentos

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras su administración por vía oral, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 2-3 horas.

Distribución

Azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares de azitromicina considerablemente superiores (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada) que las concentraciones plasmáticas. Esto indica que el fármaco se une ampliamente en los tejidos (volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 31 l/kg). El valor de la concentración máxima media observada en plasma (C_{max}) después de una administración a dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0,4 microgramos/ml, 2-3 horas después de la administración. Con la dosificación recomendada no se produce acumulación plasmática/sérica. La acumulación se produce en los tejidos donde los niveles son mucho mayores que en el plasma/suero. Tres días después de la administración de 500 mg como dosis única o en dosis divididas, se hallan concentraciones de 1,3 - 4,8 microgramos/g, 0,6 - 2,3 microgramos/g, 2,0-2,8 microgramos/g y 0-0,3 microgramos/ml en el pulmón, próstata, amígdalas y plasma, respectivamente.

Los picos de concentraciones medias medidos en leucocitos periféricos, son mayores que el CMI90 de los patógenos más habituales.

En estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, azitromicina se acumula en los fagocitos; la liberación se promueve por fagocitosis activa. En modelos animales, este proceso parece contribuir a la acumulación tisular de la azitromicina. La unión a proteínas plasmáticas de azitromicina en el suero es variable y oscila del 52 % a 0,005 microgramos/ml al 18% a 0,5 microgramos/ml, dependiendo de la concentración sérica.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación plasmática terminal sigue a continuación de la semivida de depleción tisular que es de 2 a 4 días.

Aproximadamente el 12% de una dosis administrada por vía intravenosa se excreta de forma inalterada en la orina durante un periodo de 3 días; la mayor proporción durante las primeras 24 horas.

Se han encontrado concentraciones de hasta 237 microgramos/ml de azitromicina en la bilis humana junto con otros 10 metabolitos (formados por N- y O- desmetilación, por hidroxilación de los anillos de desoxamina y del anillo de glucosa, o por hidrólisis del conjugado cladinosa), 2 días después de un tratamiento de 5 días. Una comparación de los métodos de HPLC y determinación microbiológica, sugiere que los metabolitos no tienen un papel importante en la actividad microbiológica de azitromicina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de azitromicina en hombres de edad avanzada fue similar a la de adultos jóvenes, sin embargo, en mujeres de edad avanzada, aunque se observaron picos de concentraciones mayores (aumentados alrededor de un 30-50%), no se produjo acumulación significativa.

En voluntarios de edad avanzada (> 65 años), siempre se observaron después de un tratamiento de 5 días valores de AUC superiores (29%) que en voluntarios jóvenes (< 45 años). Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes; por lo tanto no se recomienda un reajuste posológico.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de azitromicina en sujetos con TFG entre 10 - 80 ml/min no se vio afectada después de la administración de una dosis única de 1 gramo de azitromicina de liberación inmediata. Se han observado

diferencias estadísticamente significativas en AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µg·h/ml frente a 11,7 µg·h/ml), C_{max} (1,0 µg/ml frente a 1,6 µg/ml) y CL_r (2,3 ml/min/kg frente a 0,2 ml/min/kg) entre los grupos con TFG < 10 ml/min y TFG > 80 ml/min.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, no hay evidencias de un cambio marcado en la farmacocinética sérica de azitromicina en comparación con la función hepática normal. En estos pacientes, la recuperación urinaria de azitromicina parece aumentar tal vez para compensar la reducción del aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave (ver sección 4.2).

Población pediátrica

La farmacocinética se ha estudiado en niños de 4 meses a 15 años que tomaron cápsulas, gránulos o suspensión. La C_{max} alcanzada con 10 mg/kg el día 1 seguido de 5 mg/kg de los días 2 a 5, fue ligeramente inferior a la de adultos con 224 microgramos/l en niños de 0,6 a 5 años y después de 3 días y de 383 microgramos/l en los de edades entre 6 y 15 años. La t_{1/2} a las 36 h en niños mayores estuvo dentro del rango esperado en adultos (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Potencial carcinogénico

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

Potencial mutagénico

No hay evidencia de un potencial para mutaciones genéticas y cromosómicas en modelos in vivo e in vitro.

Toxicidad para la reproducción

No se han observado efectos teratogénicos en estudios de embriotoxicidad en ratas después de administración oral de azitromicina. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día produjeron ligeros retrasos en la osificación fetal y en el aumento de peso de la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se han observado ligeros retrasos después de la administración de 50 mg/kg/día de azitromicina

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarosa
Fosfato sódico tribásico
Lauril sulfato sódico
Goma xantán (E415)
Aroma de cereza (contiene alcohol bencílico).
Aroma de vainilla (contiene etanol y alcohol bencílico)
Aroma de plátano
Carboximetilalmidón sódico tipo A

Sacarina sódica
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Azitromicina Alter 500 mg granulado para suspensión oral en sobre se acondiciona en sobres termosoldados de aluminio y papel Surlyn. Azitromicina Alter 500 mg granulado para suspensión oral en sobre se presenta en envases con 3 sobres.

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

Instrucciones para la reconstitución

Verter el contenido del sobre en un vaso y añadir un poco de agua y mezclar bien.
La suspensión obtenida debe ser ingerida inmediatamente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Alter, S.A.
C/Mateo Inurria, 30
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.753

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

Fecha de la primera autorización: octubre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025

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>