

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina Krka 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Azitromicina Krka 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Azitromicina Krka 250 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de azitromicina (como azitromicina dihidrato).

Azitromicina Krka 500 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de azitromicina (como azitromicina dihidrato).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Azitromicina Krka 250 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene hasta 0,50 mg de sodio.

Azitromicina Krka 500 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene hasta 1 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

250 mg: Comprimidos recubiertos con película blancos o casi blancos, con forma de cápsula (largo: 13,8–14,2 mm, ancho: 6,3–6,7 mm, alto: 4,4–5,3 mm), grabados con "S19" en una cara y la otra cara vacía.

500 mg: Comprimidos recubiertos con película blancos o casi blancos, con forma de cápsula (largo: 16,7–17,3 mm, ancho: 8,2–8,8 mm, alto: 6,0–6,8 mm), grabados con "S5" en una cara y ranurados en la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- sinusitis bacteriana aguda (diagnosticada adecuadamente)
- otitis media bacteriana aguda (diagnosticada adecuadamente)
- faringitis, amigdalitis
- exacerbación aguda de la bronquitis crónica (diagnosticada adecuadamente)
- neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderadamente grave
- infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada p.ej. foliculitis, celulitis, erisipelas
- uretritis y cervicitis no complicadas por *Chlamydia trachomatis*.

Se deben considerar las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Azitromicina Krka debe administrarse como una dosis única diaria. La duración del tratamiento para cada una de las enfermedades infecciosas se detalla a continuación.

Niños y adolescentes de más de 45 kg de peso, adultos y pacientes de edad avanzada:

La dosis total es de 1.500 mg, administrados como 500 mg una vez al día durante 3 días. Alternativamente, la misma dosis total (1.500 mg) puede ser administrada durante un periodo de 5 días, como una dosis única de 500 mg el primer día, seguida de 250 mg una vez al día del día 2 al 5.

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

Niños y adolescentes de menos de 45 kg de peso:

Azitromicina Krka comprimidos no está indicada para pacientes de menos de 45 kg de peso. Existen otras formas farmacéuticas para este grupo de pacientes.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada se usa la misma dosis que en pacientes adultos. Dado que los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes con condiciones proarrítmicas en curso, se recomienda precaución especial debido al riesgo de desarrollar arritmias cardíacas y *torsade de pointes* (ver sección 4.4.).

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR 10-80 ml/min) (ver sección 4.4).

Se recomienda precaución cuando se administra azitromicina a pacientes con insuficiencia renal grave (GFR < 10 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pough clase A ó B). Dado que la azitromicina se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis, el uso de la azitromicina debe realizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática grave. No se han llevado a cabo estudios sobre el tratamiento de este grupo de pacientes con azitromicina (ver sección 4.4).

Forma de administración

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tomarse con agua.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo edema angioneurótico y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas que incluyen pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (rara vez mortal) 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 instituir el tratamiento adecuado. Los médicos deben saber que la reaparición de los síntomas alérgicos puede ocurrir cuando se suspende el tratamiento sintomático.

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 pueden haber tenido enfermedades hepáticas preexistentes o pueden haber tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

Debe realizarse un seguimiento inmediato de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. Se debe suspender la administración de azitromicina si ha surgido disfunción hepática.

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina y azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

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

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*.

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

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal de leve a moderada (Tasa de Filtración Glomerular [TFG] 10–80 ml/min). En pacientes con alteración de la función renal grave (TFG <10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina (ver sección 5.2).

Durante el tratamiento con otros macrólidos incluyendo la azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y *torsade de pointes* (ver sección 4.8). Por lo tanto, ya que las siguientes situaciones pueden conducir a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo *torsade de pointes*) que puede llevar a paro cardíaco, deberá utilizarse con precaución la azitromicina en pacientes con condiciones proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada) tales como pacientes:

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

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

Infecciones estreptocócicas: Para el tratamiento de la faringoamigdalitis debida a *Streptococcus pyogenes*, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática, la penicilina es normalmente el fármaco de primera elección. Azitromicina es generalmente eficaz en la erradicación de estreptococos en la orofaringe; sin embargo, no se dispone aún de datos que establezcan la eficacia de azitromicina en la prevención de la fiebre reumática aguda.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia para la prevención o el tratamiento del *Mycobacterium Avium Complex* (MAC) en niños no se han establecido.

Azitromicina no es adecuada para el tratamiento de infecciones graves para las que es necesario alcanzar rápidamente concentraciones elevadas del antibiótico en sangre.

Antes de prescribir azitromicina se debe considerar lo siguiente:

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

En las zonas con una alta incidencia de resistencia a la eritromicina A, es especialmente importante tener en cuenta la evolución de los patrones de sensibilidad a la azitromicina y otros antibióticos.

En cuanto a otros macrólidos, se han reportado altas tasas de resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a la azitromicina en algunos países europeos (ver sección 5.1). Esto debe tenerse en cuenta cuando se tratan infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*.

En la faringitis bacteriana, se recomienda el uso de azitromicina sólo en los casos en que el tratamiento de primera línea con betalactámicos no es posible.

Infecciones de la piel y tejidos blandos:

El principal agente causante de infecciones de tejidos blandos, *Staphylococcus aureus*, es con frecuencia resistente a la azitromicina. Por lo tanto, la prueba de sensibilidad se considera una condición previa para el tratamiento de infecciones de tejidos blandos con azitromicina.

Heridas de quemaduras infectadas:

Azitromicina no está indicada para el tratamiento de heridas de quemaduras infectadas.

Enfermedades de transmisión sexual:

En caso de enfermedades de transmisión sexual debe excluirse una infección concomitante por *T. pallidum*.

Enfermedades neurológicas o psiquiátricas:

Azitromicina debe administrarse con precaución a pacientes que padecen enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Sodio:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "sin sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiácidos: En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. En pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente. La administración conjunta de azitromicina gránulos de liberación prolongada para suspensión oral con una dosis única de 20 ml de co-magaldrox (hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) no afectó a la tasa y grado de absorción de azitromicina. La azitromicina debe tomarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de los antiácidos.

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

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

Digoxina y colchicina: La administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de P-glicoproteínas como digoxina y colchicina, ha mostrado que produjo un aumento de los niveles séricos del sustrato de la P-glicoproteína. Por tanto, si la azitromicina y los sustratos P-glicoproteína como digoxina se administran concomitantemente, debe considerarse la posibilidad de concentraciones séricas elevadas de digoxina. La monitorización clínica, y posiblemente los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y después de su interrupción son necesarios.

Zidovudina: Las dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1.200 mg ó 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática o en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónico. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

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

Ergotamina: Debido a la posibilidad teórica de ergotismo se debe evitar el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotámicos (ver sección 4.4).

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que se sabe experimentan de forma significativa un metabolismo mediado por el citocromo P450.

Astemizol, alfentanilo: No hay datos disponibles sobre las interacciones con astemizol y alfentanilo. Debe actuarse con precaución cuando se utilizan de forma concomitante estos agentes y azitromicina, en vistas de la potenciación de su efecto descrita durante el uso concomitante del antibiótico macrólido eritromicina.

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

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

Cisaprida: La cisaprida es metabolizada en el hígado por la enzima CYP3A4. Debido a que los macrólidos inhiben esta enzima, la administración concomitante de cisaprida puede provocar un aumento de la prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y *torsade de pointes*.

Cimetidina : En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada 2 horas antes que la azitromicina, sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última.

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

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

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

Fluconazol: La administración conjunta de una dosis única de 1.200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la administración conjunta de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

Indinavir: La administración conjunta de una dosis única de 1.200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado tres veces al día durante 5 días.

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

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

Nelfinavir: La administración de 1.200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos y no es necesario ajustar la dosis.

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

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

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

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

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

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

Trimetoprim/sulfametoxazol: La administración conjunta de trimetoprim-sulfametoxazol DS (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1.200 mg de azitromicina en el día 7 no produjo efectos significativos sobre

las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de azitromicina en mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad reproductiva en animales, se observó que la azitromicina atraviesa la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos. No se ha confirmado la seguridad de la azitromicina en relación al uso de la sustancia activa durante el embarazo. Por tanto sólo debe utilizarse azitromicina durante el embarazo si el beneficio supera al riesgo.

Lactancia

Se ha descrito que la azitromicina se secreta en la leche materna humana, pero no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres lactantes que hayan caracterizado la farmacocinética de la excreción de azitromicina en la leche materna humana. Debido a que no se sabe si la azitromicina puede tener efectos adversos en el lactante, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con azitromicina. Entre otras cosas, es posible que se produzcan diarrea, infección por hongos de la membrana mucosa así como sensibilización en el lactante. Se recomienda desechar la leche durante el tratamiento y hasta 2 días después de la interrupción del tratamiento. La lactancia puede retomarse a partir de entonces.

Fertilidad

En estudios de fertilidad realizados en ratas, se observaron reducciones de las tasas de embarazo después de la administración de azitromicina. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencias que sugieran que azitromicina pueda tener algún efecto sobre la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla incluye las reacciones adversas identificadas mediante la experiencia de ensayos clínicos y el seguimiento postcomercialización, clasificadas por sistema de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia postcomercialización se muestran en cursiva. La agrupación por frecuencia 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 ($< 1/10.000$)
- No conocidas (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

Las reacciones adversas posiblemente o probablemente relacionadas con azitromicina se basan en la experiencia de ensayos clínicos y supervivencia postcomercialización:

	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
--	---------------	------------	-----------------	-------	-----------	--------------

Infecciones e infestaciones			Candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección fúngica, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis, candidiasis oral			Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia			Trombocitopenia, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmune			Angioedema, hipersensibilidad			Reacción anafiláctica (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia			
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo, insomnio	Agitación		Agresividad, ansiedad, delirio, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	Mareos, somnolencia, disgeusia, parestesia			Síncope, convulsiones, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (ver sección 4.4).
Trastornos oculares			Alteración visual			
Trastornos del oído y del laberinto			Sordera, vértigo			Audición alterada incluyendo sordera y/o acúfenos
Trastornos cardiacos			Palpitaciones			<i>Torsades de pointes</i> (ver sección 4.4), arritmia (ver sección 4.4) incluyendo taquicardia ventricular, QT prolongado en el electrocardiograma (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares			Sofocos			Hipotensión
Trastornos respiratorios,			Disnea, epistaxis			

torácicos y mediastínicos						
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómitos, dolor abdominal, náuseas	Estreñimiento, flatulencia, dispepsia, gastritis, disfagia, distensión abdominal, sequedad de boca, eructos, úlceras en la boca, hipersecreción salivar			Pancreatitis, decoloración de la lengua
Trastornos hepatobiliares				Función hepática anómala, ictericia colestásica		Insuficiencia hepática (que raramente da lugar a muerte) (ver sección 4.4) hepatitis fulminante, necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea, prurito urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis	Reacciones de fotosensibilidad, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	DRESS	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello			Artralgia
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal			Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial
Trastornos reproductivos y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Edema, astenia, malestar, fatiga, edema facial, dolor de pecho, pirexia, dolor, edema periférico			
Exploraciones complementarias		Recuento disminuido de linfocitos,	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de			

		recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre, aumento de basófilos, aumento de monocitos, aumento de neutrófilos	alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de urea sanguínea, aumento de creatinina sanguínea, potasio anormal en sangre, aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de cloro, aumento de glucosa, aumento de plaquetas, descenso de hematocrito, aumento de bicarbonato, sodio anormal			
--	--	---	--	--	--	--

Reacciones adversas posiblemente o probablemente relacionadas con la profilaxis y tratamiento de *Mycobacterium Avium complex* basadas en la experiencia en ensayos clínicos y supervivencia postcomercialización. Estas reacciones adversas difieren de las reportadas con formulaciones de liberación prolongada o de liberación inmediata, bien en tipo o en frecuencia:

	Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		<i>Anorexia</i>	
Trastornos del sistema nervioso		<i>Mareo, Dolor de cabeza, Parestesia, Disgeusia</i>	<i>Hipoestesia</i>
Trastornos oculares		<i>Alteración visual</i>	
Trastornos del oído y del laberinto		<i>Sordera</i>	<i>Audición alterada, acúfenos</i>
Trastornos cardíacos			<i>Palpitaciones</i>
Trastornos gastrointestinales	<i>Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas, Flatulencia, Distensión abdominal, Heces sueltas</i>		
Trastornos hepatobiliares			<i>Hepatitis</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<i>Erupciones, Prurito</i>	<i>Síndrome de Stevens-Johnson,</i>

			<i>Reacciones de fotosensibilidad</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		<i>Artralgia</i>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		<i>Fatiga</i>	<i>Astenia, Malestar</i>

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los acontecimientos adversos ocurridos con dosis superiores a la recomendada fueron similares a los acontecidos a las dosis habituales. Los síntomas típicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida de audición reversible, náuseas graves, vómitos y diarrea.

Tratamiento

En caso de sobredosis, están indicadas medidas de apoyo y sintomáticas generales según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Macrólidos. Código ATC: J01FA10

Mecanismo de acción

Azitromicina es un antibiótico macrólido del grupo de los azálidos. La molécula se construye añadiendo un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de la eritromicina A. El mecanismo de acción de azitromicina se basa en la supresión de la síntesis proteica bacteriana por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.

Relación farmacocinética/farmacodinamia:

Para la azitromicina el AUC/CMI es el principal parámetro de PK/PD que mejor se correlaciona con la eficacia de azitromicina.

Mecanismo de resistencia:

La resistencia de los organismos gram-positivos a los macrólidos normalmente implica una alteración del sitio de unión del antimicrobiano. El tipo de resistencia mSB (ver más abajo), que puede ser constitutiva en estafilococos o inducida en estafilococos y estreptococos por la exposición a ciertos macrólidos, está mediada por una variedad de genes adquiridos (familia *erm*) que codifican metilasas específicas al centro peptidil transferasa del 23S de ARN ribosómico.

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

Los organismos gram-negativos pueden ser intrínsecamente resistentes a los macrólidos debido a la incapacidad del macrólido para penetrar eficazmente a través de la membrana celular externa. Los

macrólidos que tienen una mejor penetración pueden tener actividad frente a algunos organismos gram-negativos.

Los organismos gram-negativos también pueden producir metilasa ribosomal o enzimas inactivadoras de macrólidos.

Puntos de corte:

Puntos de corte de la sensibilidad a azitromicina para patógenos bacterianos típicos:

EUCAST (Comité Europeo de Ensayos de Sensibilidad Antimicrobiana)

Patógenos	Punto de corte CMI (mg/L)	
	Sensible (mg/L)	Resistente (mg/L)
<i>Staphylococcus</i> spp.	= 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupo A, B, C, G)	= 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	= 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	= 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	= 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	= 0,25	> 0,5

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y es recomendable información local sobre la resistencia, sobre todo cuando se traten infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar asesoramiento de expertos cuando la prevalencia de la resistencia local sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Tabla de sensibilidades

Especies normalmente sensibles
Aerobios Gram-positivos
<i>Mycobacterium avium</i> •
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Aerobios Gram-negativos
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Moraxella catarrhalis</i> •
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydia pneumoniae</i> •
<i>Chlamydia trachomatis</i> •
<i>Legionella</i> spp. •
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> •
Especies para las que la resistencia adquirida sea un problema.
Aerobios Gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> (susceptible a meticilina)
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Organismos inherentemente resistentes
Aerobios Gram-negativos
<i>Escherichia coli.</i>

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

• *En el momento de la publicación no existen datos actuales. En la bibliografía primaria, los trabajos estándar y las directrices de tratamiento se da por supuesta la sensibilidad.*

¹ *Tasas de resistencia en algunos estudios =10%.*

[§] *Especies que muestran sensibilidad intermedia natural (en ausencia de mecanismo adquirido de resistencia)*

⁺ *Tasa de resistencia más del 50% en al menos una región del UE.*

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad tras la administración oral es aproximadamente del 37%. Las concentraciones máximas en plasma se obtienen 2-3 horas después de tomar el medicamento. La concentración máxima media observada (C_{max}) después de una dosis única de 500 mg es aproximadamente 0,4 µg/ml.

Distribución

Tras la administración oral, azitromicina se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares considerablemente superiores de azitromicina (hasta 50 veces) a la concentración plasmática, lo que indica que el fármaco se une fuertemente a los tejidos. Las concentraciones en tejidos diana como pulmón, amígdala y próstata excedieron la CMI₉₀ para los probables patógenos después de una dosis única de 500 mg.

En estudios en animales, se han encontrado concentraciones elevadas de azitromicina en fagocitos. También se ha establecido que durante la fagocitosis se liberan concentraciones más elevadas de azitromicina que las liberadas de fagocitos inactivos. Consecuentemente, en ensayos en animales las concentraciones de azitromicina medidas en los focos de inflamación fueron elevadas.

La unión a proteínas séricas varía según la concentración y oscila desde un 12% a 0,5 microgramos/ml hasta un 52% a 0,05 microgramos/ml. El volumen medio de distribución en estado estacionario (VV_{ss}) se ha calculado que es 31,1 l/kg.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación terminal plasmática refleja la semivida de eliminación tisular de 2 a 4 días. Aproximadamente el 12% de una dosis de azitromicina administrada por vía intravenosa se excreta en orina como fármaco sin modificar durante un período de 3 días. Se han encontrado concentraciones particularmente elevadas de azitromicina inalterada en bilis humana. También se detectaron en bilis diez metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, y por hidrólisis del conjugado cladinosa. La comparación de los resultados de los análisis microbiológicos y de cromatografía líquida ha mostrado que los metabolitos de azitromicina no son microbiológicamente activos.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

Después de una dosis oral única de azitromicina de 1 g, la C_{max} media y el AUC₀₋₁₂₀ aumentaron un 5,1% y un 4,2% respectivamente en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular de 10-80 ml/min) comparada con la función renal normal (GFR > 80 ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave, la C_{max} media y el AUC₀₋₁₂₀ aumentaron en un 61% y un 35% respectivamente en comparación con los valores normales.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, no hay evidencias de un cambio marcado en la farmacocinética sérica de azitromicina en comparación con la función hepática normal. En estos pacientes parece que el aclaramiento urinario de azitromicina aumenta, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de azitromicina en varones de edad avanzada fue similar a la de adultos jóvenes. Aunque en mujeres de edad avanzada se observaron picos de concentración mayores (incremento de un 30-50%), no se produjo acumulación significativa.

Después de 5 días de administración, siempre se observaron valores mayores de la AUC (29%) en voluntarios de edad avanzada (> 65 años) que en voluntarios más jóvenes (<40 años). Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes, por lo que no se recomienda un ajuste de la dosis.

Población pediátrica

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios animales usando exposiciones 40 veces superiores a las que se alcanzan con dosis terapéuticas, se observó que azitromicina causó fosfolipidosis reversible, sin que ello tuviese consecuencias toxicológicas asociadas por regla general.

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 porque el fármaco está indicado sólo para el tratamiento a corto plazo. No se han observado signos indicativos de actividad carcinogénica en otros estudios.

Potencial Mutagénico:

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

Toxicidad Reproductiva:

No se han observado efectos teratogénicos en estudios de embriotoxicidad en ratones y ratas tras la administración de azitromicina. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día produjeron retrasos leves en la osificación fetal y en la ganancia de peso de la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se han observado retrasos leves después de un tratamiento con 50 mg/kg/día o más de azitromicina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460)
Almidón pregelatinizado (almidón de patata)
Lauril sulfato sódico
Hipromelosa (E464)
Croscarmelosa sódica (E468)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato magnésico (E470b)

Recubrimiento

Hipromelosa 5cP (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Comprimidos de 250 mg : 30 meses

Comprimidos de 500 mg : 3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos de 250 mg

Blister (blíster blanco opaco de lámina de PVC/ PVdC - lámina de aluminio): 4 y 6 comprimidos recubiertos con película, en un estuche.

Comprimidos de 500 mg

Blister (blíster blanco opaco de lámina de PVC/ PVdC - lámina de aluminio): 2, 3 y 30 comprimidos recubiertos con película, en un estuche.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2019