INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

1. Nombre del medicamento

Azitromicina 500 mg comprimidos recubiertos

2. Datos clínicos

2.1. Indicaciones terapéuticas

Infecciones de tracto respiratorio incluyendo bronquitis y neumonía, otitis media, sinusitis, faringitis y amigdalitis, en infecciones pediátricas y de transmisión sexual causadas por clamidia, afecciones de la piel y tejidos blandos.

2.2. 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.

La dosis y duración del tratamiento se detalla a continuación. Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

Adultos y población pediátrica con peso superior a 45 kg

	Régimen posológico 1**	**Régimen posológico 2****
• Sinusitis bacteriana aguda • Faringoamigdalitis • Otitis media aguda • Bronquitis crónica • Neumonía adquirida en la comunidad • Infecciones de la piel y tejidos blandos	Duración del tratamiento: 3 días. Administrar 500 mg al día en una única dosis.	Duración del tratamiento: 5 días. Día 1: administrar 500 mg al día en una única dosis Día 2-5: administrar 250 mg al día en una única dosis
• Uretritis (gonocócica y no gonocócica) • Cerviciti	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis sola. En caso de infección por N. gonorrea, administrar la misma dosis en combinación con ceftriaxona (250 mg).	No procede
• Chancroide	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis	No procede

*Sinusitis, el tratamiento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años.
** El tamaño de frasco para administrar la dosificación en adultos es de 37,5 ml.

En caso de que se sospeche infección por Neisseria gonorrea, la dosis recomendada es 1.000 mg en combinación con ceftriaxona (250 mg)

Población pediátrica con peso inferior a 45 kg de peso

Se recomienda emplear Azitromicina

La dosis total recomendada en la población pediátrica de niños mayores de 1 año es de 30 mg / kg, administrados en una sola toma diaria de 10 mg/kg durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis puede ser administrada durante un periodo de 5 días, administrando una dosis única de 10 mg/kg el primer día, para continuar con una dosis única de 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

Faringitis estreptocócica, en niños mayores de 2 años, 10 mg/kg ó 20 mg/kg durante 3 días, en la que no se debe exceder de la dosis máxima diaria de 500 mg.

La pauta posológica en función del peso sería la siguiente:

Peso (kg)	**Régimen posológico 1**	**Régimen posológico 2**	**Tamaño del frasco (ml)**
< 15*	Administrar 10 mg/kg mg al día en una única dosis.	*Día 1:* administrar 10 mg/kg en una única dosis *Día 2-5:* administrar 5 mg/kg en una única dosis	15 ml
15-25	200 mg (5ml) en una única dosis	*Día 1*: 200 mg (5ml), en una única dosis *Día 2-5:* 100 mg (2,5ml) en una única dosis	15 ml
26-35	300 mg (7,5ml) en una única dosis	*Día 1*: 300 mg (7,5ml), en una única dosis *Día 2-5:* 175 mg (3,75ml), en una única dosis	30 ml
36-45	400 mg (10 ml) en una única dosis	*Día 1*: 400 mg (10 ml), en una única dosis *Día 2-5:* 200 mg (5ml), en una única dosis	30 ml
>45	La misma dosis que para los adultos	La misma dosis que para los adultos	37,5 ml

*La dosis en niños con peso inferior a 15 kg debe medirse lo más exactamente posible.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes arritmogénicos por lo que se recomienda una especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardiaca y torsade de pointes (ver sección 2.4).

Pacientes con 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 (ver sección 2.4).

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 2.4).

Forma de administración
Vía oral.

Azitromicina 500 mg comprimidos
Este medicamento debe administrarse como una dosis diaria única. Los comprimidos deben ser ingeridos enteros con agua y se pueden tomar con o sin comida.

2.3. Contraindicaciones
Hipersensibilidad a la azitromicina, eritromicina, a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido o a alguno de los excipientes. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, embarazo solo si no son útiles otras alternativas de antibióticos. Prolongación del Intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

2.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones alérgicas
Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo 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 ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

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 2.8.). Algunos pacientes puede que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.
Debe realizarse inmediatamente un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. La administración de azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

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

concomitantemente ambos medicamentos.

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.*

Clostidrium 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 colecto mía. 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 alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina, por lo que azitromicina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

Prolongación del intervalo QT
Durante el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardiaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardiaca y torsade de pointes (ver sección 2.8). Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo torsade de pointes), que puede provocar una parada cardiaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

- con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida, terfenadina, agentes antipsicóticos (como pimozida), antidepresivos (como citalopram) y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina).
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e 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 2.8).

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:
Las presentaciones en comprimidos recubiertos con película y las cápsulas duras de azitromicina no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

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 comprimidos contiene lactosa
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

2.5. 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%. Los pacientes en tratamiento con azitromicina por vía oral y antiácidos no deben tomar dichos medicamentos simultáneamente

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
La administración conjunta de dosis diarias de 1200 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
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 y colchicina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las

concentraciones séricas del sustrato. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina y colchicina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

Medicamentos que se sabe 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 2.4).

Derivados ergotamínicos

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos (ver sección 2.4) 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 significativo metabolismo mediado por el citocromo P450.

Atorvastatina

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

Cimetidina

En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada 2 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 comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.

Ciclosporina

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la Cmax y el AUC0-5 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 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 Cmax (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 3 veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona

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

Midazolam

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

Nelfinavir

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de

azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

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

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina (ver sección 2.8).

Sildenafilo
En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y Cmax del sildenafilo 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.

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.

Trimetoprima-sulfametoxazol
La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

2.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No existen suficientes datos sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en animales se demostró que la azitromicina atraviesa la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos. No se ha confirmado la seguridad del uso del principio activo azitromicina durante el embarazo. Por tanto, azitromicina sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio supera al riesgo.

Lactancia

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 ha observado una reducción en la tasa de embarazos tras la administración de azitromicina. Se desconoce la relevancia clínica en humanos de estos hallazgos.

2.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Azitromicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

2.8. Reacciones adversas

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo al sistema de clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000, <1/100), raras (≥ 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.

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100, <1/10	Poco frecuentes (≥ 1/1.000, <1/100)	Raras (≥1/10.000, <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, *infección vaginal,* neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis,		Colitis pseudomembranosa (ver sección 2.4)

			gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis candidiasis oral,		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		*Trombocitopenia,* anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad		*Reacción anafiláctica* (ver sección 2.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			*Anorexia*		
Trastornos psiquiátricos			*Nerviosismo*, insomnio	*Agitación*	*Agresividad, Ansiedad,* delirio, alucinación
Trastornos del sistema nervioso		*Cefalea*	*Mareo, somnolencia, disgeusia, parestesia*		*Síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora*, *anosmia, ageusia, parosmia,* miastenia gravis (ver sección 2.4)
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			*Sordera,* trastorno del oído, *vértigo*		*Alteración de la audición, incluyendo sordera,* acufenos
Trastornos cardiacos			*Palpitaciones*		*Torsade de pointes (ver sección 2.4), arritmia (ver sección 2.4), incluyendo*

					taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT en el ECG (ver sección 2.4)
Trastornos vasculares			Sofocos		*Hipotensión*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	*Diarrea*	*Vómitos,* dolor abdominal, náuseas	*Estreñimiento* disfagia, flatulencia, *dispepsia,* gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar		*Pancreatitis, cambio de color de la lengua*
Trastornos hepatobiliares				Función hepática anormal, *ictericia colestática*	*Insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal) (ver sección 2.4), 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 exantemá	*Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme*

				tica generalizada aguda (PEGA*)*	
Trastornos musculoesqueléticos			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		*Artralgia*
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal		*Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción			*Edema, astenia, malestar general, fatiga,* edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico		
Exploraciones complementarias		Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre, basófilos elevados, monocitos elevados, neutrófilos elevados	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada,		

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

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.

2.9. Sobredosis
Las reacciones adversas ocurridas a dosis superiores a las recomendadas fueron muy similares a las acontecidas a las dosis normales.

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

Tratamiento:
En caso de sobredosis, están indicada la administración de carbón activo, medidas generales sintomáticas y medidas de soporte general de las funciones vitales.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1. Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico: macrólidos. Código ATC: J01FA10

Azitromicina es el primero de una subclase de los antibióticos macrólidos, conocidos como azálidos.

La molécula se forma al añadir un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de la eritromicina A. El nombre químico de azitromicina es 9-deoxi-9a-aza-9a-metilo-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 transpetidación/translocación de dicha síntesis proteica.

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 expulsión). La bomba de expulsión 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.

Mecanismo de resistencia

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 geográfica.

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

Las cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles 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 9 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

Los criterios de sensibilidad a azitromicina para patógenos bacterianos típicos basándose en la determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) según el EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, v 6.0 (01.01.2016) se listan en la tabla que aparece a continuación:

CMI (mg/L)		
	Sensible	*Resistente*
Staphylococcus spp.	≤1	>2
Streptococcus spp (grupos A, B, C y G))	≤0,25	>0,5
Streptococcus pneumoniae	≤0,25	>0,5
Haemophilus influenzae:	≤0,125	>4
Moraxella catarrhalis	≤0,25	>0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤0,25	>0,5

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por tanto, es útil disponer de la información local sobre resistencias para ciertas especies y

particularmente para el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe solicitar un informe de experto cuando el uso del medicamento en algunos tipos de infección sea cuestionable por causa del nivel de prevalencia de resistencia local.

Especies en 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 frecuentemente sensibles
Aerobios Gram-positivos
Corynebacterium diphteriae
Streptococcus pneumoniae
sensible a eritromicina
sensible a penicilina
Streptococcus pyogenes
sensible a eritromicina
Aerobios Gram-negativos
Bordetella pertussis
Escherichia coli-ECET
Escherichia coli-ECEA
Haemophilus influenzae
Haemophilus ducreyi
Legionella spp.
Moraxella catarrhalis
sensible a eritromicina
sensibilidad intermedia a eritromicina
Pasteurella multocida
Anaerobios
Fusobacterium nucleatum
Fusobacterium necrophorum
Prevotella spp
Porphyromonas spp.
Propionibacterium spp.
Otros microorganismos
Chlamydia pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Listeria spp.
Complejo *Mycobacterium avium*
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios Gram-positivos

Staphylococcus aureus
sensible a meticilina
Coagulasa-neg. Staphylococci
sensible a meticilina+
Streptococcus pneumoniae
sensibilidad intermedia a penicilina
resistente a penicilina
sensibilidad intermedia a eritromicina
Streptococcus pyogenes
sensibilidad intermedia a eritromicina
Grupo Streptococci viridans
sensibilidad intermedia a penicilina

Aerobios Gram-negativos
Moraxella catarrhalis
resistente a eritromicina
Neisseria gonorrhoeae

Anaerobios
Peptostreptococcus spp.

Organismos intrínsecamente resistentes

Aerobios Gram positivos
Corynebacterium spp.
Enterococcus spp.
Staphylococci MRSA, MRSE
Streptococcus pneumoniae
resistente a eritromicina
resistente a penicilina y eritromicina
Streptococcus pyogenes
resistente a eritromicina
Grupo Streptococci viridans
resistente a penicilina
resistente a eritromicina

Aerobios Gram negativos
Pseudomonas aeruginosa

Anaerobios
Grupo *Bacteroides fragilis*

+ Resistencia mayor del 50%

3.2. 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 (Cmax) 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

Después de una dosis oral única de azitromicina de 1 g, la Cmax media y el AUC0-120 aumentaron un 5,1 % y un 4,2 % respectivamente en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular de 10-80 ml/min) comparada con la función renal normal (tasa de filtración glomerular >80ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular >80ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min), la Cmax media y el AUC0-120 aumentaron en un 61% y un 35% respectivamente en comparación con los valores normales (ver sección 2.2).

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 2.2).

Población pediátrica

La farmacocinética se ha estudiado en niños de 4 meses a 15 años que tomaron cápsulas, gránulos o suspensión. La Cmax 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. El t1/2 a las 36 h en niños mayores estuvo dentro del rango esperado en adultos (ver sección 2.2).

3.3. 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

REFERENCIAS

AEMPS-España. Zitromax 500 mg comprimidos recubiertos con película. Reg: 61272. Titular: PFIZER, S.L. Rev: 06/2020

INVIMA - Acta SEMPB 25 de 2013 num 3.6.2.

CCDS V2 LRC 24Jun2021.

REVISIÓN LOCAL

21/09/2021