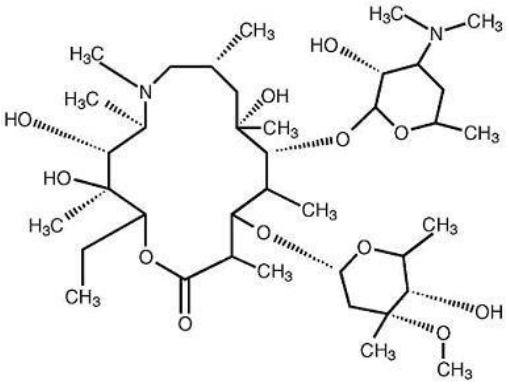
AZITROMICINA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azitromicina 500 mg tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:
Azitromicina dihidrato equivalente a Azitromicina anhidra 500 mg.
Excipientes c.s.



(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiloxano-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxano-2-yl]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona

3. FORMA FARMACÉUTICA

Azitromicina 500 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Azitromicina está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por gérmenes sensibles (ver sección 5.1):

- Infecciones del aparato respiratorio superior e inferior, tales como otitis media, sinusitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía.
- Para el tratamiento de la faringoamigdalitis debida a *Streptococcus pyogenes*, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática, la penicilina es el fármaco de primera elección. Azitromicina es generalmente eficaz en la erradicación de estreptococos de la orofaringe; sin embargo, no se dispone aún de datos que establezcan la eficacia de azitromicina en la prevención de la fiebre reumática.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos.

- Enfermedades de transmisión sexual:
  - Uretritis y cervicitis no complicadas
  - Chancroide

Debe descartarse una posible infección sifilítica concomitante, debido a que requiere tratamiento específico.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

4.2. Posología y forma de administración

Azitromicina debe administrarse por vía oral en una sola dosis al día.
La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso y tipo de infección del paciente, de la siguiente manera:

Adultos

La dosis a administrar es de 500 mg al día durante 3 días consecutivos (dosis total de 1500 mg). Como alternativa, la misma dosis total (1500 mg) puede ser administrada durante 5 días, con una dosis de 500mg el primer día, seguida de 250 mg diarios del día 2 al 5.
Para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual la dosis es de 1000 mg, tomada como dosis oral única.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis.

Niños y adolescentes

En general, con la única excepción del tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica, la dosis recomendada es de 10 mg/kg/día, administrados en una sola toma, durante 3 días consecutivos (Dosis máxima de 30 mg/kg). Como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante 5 días, administrando 10 mg/kg el primer día, para continuar con 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

En niños con un peso inferior a 45 kg se recomienda el uso de Azitromicina polvo para suspensión. En niños de más de 45 Kg usar la misma dosis que para los adultos.

Para el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica, la dosis recomendada es de 20 mg/kg/día durante 3 días consecutivos (dosis máxima diaria de 500 mg).

La dosis máxima total recomendada para niños es de 1500 mg.

Basándose en datos de farmacocinética pediátrica, una dosis de 20 mg/kg es similar a una dosis de 1200 mg en adultos, pero con mayor C_{max}.

Pacientes con alteración de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10 – 80 ml/min). Azitromicina debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con alteración de la función hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función hepática de leve (Child-Pough clase A) a moderada (Child-Pough clase B). No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteraciones de la función hepática más grave (Child-Pough clase C) (ver sección 4.4).

Forma de administración

Las tabletas de azitromicina son para administración por vía oral y se deben tragar enteras con agua.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la Azitromicina (o a alguno de los excipientes, ver sección 6.1).

No se administre durante el embarazo o cuando se supone su existencia, ni durante la lactancia, sólo si no son útiles otras alternativas de antibióticos (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

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.). Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática. Debe realizarse un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.

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, 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 fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

El *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 colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.
En 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.

Prolongación del intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.
Durante el tratamiento con otros macrólidos, 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*. No puede descartarse un efecto similar para azitromicina en pacientes con mayor riesgo de sufrir prolongación de la repolarización cardiaca (ver sección 4.8), por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a 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 clases IA y III, cisaprida y terfenadina.
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca 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).
En niños menores de 6 meses, la evidencia de seguridad de azitromicina es limitada.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiácidos

La administración simultánea de antiácidos y azitromicina no afecta la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se reducen aproximadamente un 25%. En pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente.

Cetirizina

La coadministración de azitromicina con cetirizina no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina

La administración conjunta de azitromicina y didanosina en pacientes HIV positivos, no parece afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina.

Digoxina

Ciertos antibióticos macrólidos alteran el metabolismo microbiano de la digoxina (en el intestino) en algunos pacientes. En pacientes tratados conjuntamente con azitromicina y digoxina debe tenerse en cuenta la posibilidad de una elevación de los niveles plasmáticos de esta última.

Zidovudina

Dosis únicas y dosis múltiples 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.

Antiarrítmicos (Amiodarona, Propafenona)

La administración conjunta de azitromicina y antiarrítmicos puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad, alargando el intervalo QT, pudiendo provocar una arritmia cardiaca y torsade de pointes.

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

Derivados ergotamínicos

Debido a la posibilidad teórica de ergotismo se debe evitar el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotamínicos tales como ergotamina o dihidroergotamina.

Interacciones entre Azitromicina y medicamentos que sufren un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450

Atorvastatina

La coadministración de atorvastatina y azitromicina no altera las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa).

Carbamazepina

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

La administración de una dosis única de cimetidina (administrada dos horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina no altera la farmacocinética 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. 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.

Ciclosporina

La administración conjunta de azitromicina y ciclosporina produce 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 azitromicina y efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Fluconazol

La administración conjunta de azitromicina no altera la farmacocinética de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraran por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observa un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

Indinavir

La administración conjunta de azitromicina no tiene un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de indinavir.

Metilprednisolona

Azitromicina no produce efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Midazolam

La administración conjunta de azitromicina no causa cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de midazolam.

Nelfinavir

La administración de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir 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 ha observado neutropenia en sujetos que reciben 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.

Sildenafilo

No hay evidencia de un efecto de azitromicina en el AUC y C_{max} del sildenafilo o de su principal metabolito circulante.

Terfenadina

No se ha 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

No se ha observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administran de forma concomitante.

Triazolam

La administración de azitromicina con triazolam no ha tenido ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam.

Trimetoprim-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprim-sulfametoxazol con azitromicina no ha producido efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina son similares a las observadas en otros estudios.

Alimentos

Azitromicina 500 mg tabletas recubiertas no presenta interacción con alimentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos clínicos del uso de azitromicina en mujeres embarazadas.

Se han realizado estudios de reproducción en animales a dosis superiores de las consideradas tóxicas para la madre. En estos estudios, no se pone de manifiesto que haya efectos nocivos en el feto debido a la azitromicina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, debe utilizarse azitromicina durante el embarazo sólo en casos claramente necesarios.

Lactancia

No hay datos con respecto a la secreción en la leche materna. Ya que varios medicamentos son secretados en leche materna, la azitromicina no debe usarse en el tratamiento de mujeres lactantes a no ser que el médico considere que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el niño.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen evidencias de que Azitromicina tenga efectos en la capacidad de conducir o manejar maquinaria. 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 cómo le puede afectar la toma de Azitromicina de forma individual.

4.8. Reacciones adversas

Azitromicina se tolera bien y con una baja incidencia de reacciones adversas. La mayoría de dichas reacciones son de naturaleza leve a moderada, y reversibles tras la interrupción del fármaco. La mayor parte de las mismas están relacionadas con el sistema gastrointestinal, y consisten en náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Reacciones adversas potencialmente graves como angioedema e ictericia colestática se han registrado de forma excepcional.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas, clasificadas por órganos y sistemas y se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. (Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100); Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Muy raros (< 1/10.000); No conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

En la tabla que figura a continuación se recogen las reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en la información disponible:

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Candidiasis, candidiasis oral, infección vaginal
	No conocida	Colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Leucopenia, neutropenia
	No conocida	Trombocitopenia, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Angioedema, hipersensibilidad
	No conocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	frecuente	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Nerviosismo
	Rara	Agitación
	No conocida	Agresividad, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo, cefalea, parestesia, disgeusia
	Poco frecuente	Hipoestesia, somnolencia, insomnio
	No conocida	Síncope, convulsión, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis
Trastornos oculares	Frecuente	Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Sordera
	Poco frecuente	Audición alterada, acúfenos
	Rara	Vértigo
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Palpitaciones
	No conocida	Torsade de pointes, arritmia, incluyendo taquicardia ventricular
Trastornos vasculares	No conocida	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea, dolor abdominal, nausea, flatulencia
	Frecuente	Vómitos, dispepsia
	Poco frecuente	Gastritis, estreñimiento
	No conocida	Pancreatitis y cambio de color de la lengua
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Hepatitis
	Rara	Función hepática anormal
	No conocida	Insuficiencia hepática*, hepatitis fulminante, necrosis hepática, ictericia colestática.
Trastornos de la piel y el	Frecuente	Erupción, prurito

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
tejido subcutáneo	Poco frecuente	Síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilidad, urticaria
	No conocida	Necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
	Poco frecuente	Dolor torácico, edema, malestar general, astenia
Exploraciones complementarias	Frecuente	Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre
	Poco frecuente	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre
	No conocida	QT prolongado en el electrocardiograma

*que raramente pudiera resultar mortal.

4.9. Sobredosis

Se han descrito casos de sobredosis en pacientes que recibieron dosis de hasta 8 veces (4 gramos) la dosis recomendada en los que los acontecimientos adversos ocurridos fueron similares a los acontecidos a las dosis habituales. En caso de sobredosis, están indicadas medidas de soporte y sintomáticas generales.

No hay datos acerca de los efectos de la diálisis en la eliminación de azitromicina. No obstante, debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, no es de esperar que sea dializable de forma significativa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibiótico del grupo de los macrólidos.

Código ATC: J01FA10

Azitromicina es el primero de una subclase de los antibióticos macrólidos, conocidos como azálidos que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.

Sensibilidad:

Los puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias (µg/ml) recomendados por la NCCLS deberán interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:

Especie	Sensible	Sensibilidad intermedia	Resistente
Staphylococcus spp.	≤ 2	4	≥ 8
Haemophilus spp.*	≤ 4		
Streptococcus spp.	≤ 0,5	1	≥ 2

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y en el tiempo para especies determinadas, siendo deseable obtener información de resistencias a nivel local, particularmente cuando se trata de infecciones graves. La información que se proporciona a continuación solamente constituye una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a azitromicina.

*La actual falta de datos sobre las cepas resistentes excluye definir otra categoría que no sea la de sensible. Si las CMI en las cepas producidas dieran lugar a algo diferente a la categoría sensible, se enviarían a un laboratorio de referencia para más análisis.

SENSIBLES

Aerobios gram positivos

Streptococcus alfa hemolíticos (Grupo *viridans*)
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus pyogenes (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A)*
Otros estreptococos
Staphylococcus aureus meticilín-sensibles*

Aerobios gram negativos

*Haemophilus influenzae**
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Legionella pneumophila
*Neisseria gonorrhoeae **
Haemophilus ducreyi
Bordetella pertussis

Anaerobios

Bacteroides fragilis y *Bacteroides* spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Fusobacterium necrophorum

Otros microorganismos

Chlamydia pneumoniae (TWAR)
*Mycoplasma pneumoniae**
*Chlamydia trachomatis**

*Mycoplasma hominis**
Treponema pallidum
Mycobacterium avium-intracelular
Ureaplasma urealyticum

RESISTENTES
Aerobios gram positivos
Staphylococcus meticilín-resistentes
Aerobios gram negativos
Enterobacteriaceae
Pseudomonas
Acinetobacter
* La eficacia clínica ha sido demostrada en aislados sensibles de estos gérmenes, en las indicaciones clínicas aprobadas.

Resistencias:
La resistencia a los macrólidos podría ser debida a la producción, tanto inducida como constitutiva, de un enzima que metila los lugares de los ribosomas a los que se une la molécula del macrólido y de ese modo, se excluye su unión a la subunidad 50s del ribosoma. Un segundo mecanismo de resistencia está mediado por una bomba de reflujo que impide al macrólido alcanzar su diana a nivel intracelular.

Azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a eritromicina, incluyendo *Enterococcus faecalis* y la mayoría de las cepas de estafilococos meticilín-resistentes.

Azitromicina, al no presentar en su estructura anillo β-lactámico, es activa frente a cepas de microorganismos productores de ß-lactamasas.

Al igual que con todas las terapias antibióticas, la selección empírica del antibacteriano debe tener en consideración los datos epidemiológicos sobre los modelos de resistencia de los patógenos potenciales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tras su administración por vía oral, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37% (las tabletas de azitromicina presentan una biodisponibilidad superior a la de las cápsulas). El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max}) es de 2-3 horas. La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días.

Distribución
La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable dependiendo de la concentración alcanzada en plasma, oscilando entre un 51% a 0,02 µg/ml y un 7% a 2 µg/ml.

Los estudios de farmacocinética en humanos han demostrado unos niveles tisulares de azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima), lo que indica que la fijación tisular del fármaco es importante. Las elevadas concentraciones de azitromicina obtenidas en pulmón, amígdalas y próstata se mantienen aun cuando las concentraciones en suero o plasma disminuyen por debajo de los niveles detectables. Tras una dosis única de 500 mg, las concentraciones en los tejidos diana, como pulmón, amígdalas y próstata superan las CIM_{90} de los patógenos habituales.

No hay datos clínicos disponibles sobre la distribución de azitromicina a la placenta y al líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo/Eliminación

Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, mayoritariamente en las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, o por hidrólisis del conjugado cladinosa. Estos metabolitos no parecen poseer actividad microbiológica.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Ancianos

En pacientes ancianos (> 65 años), los valores del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo (AUC) tras un régimen de 5 días de tratamiento, fueron ligeramente más altos que los observados en pacientes jóvenes (<40 años), pero esta diferencia carece de significación clínica y, por consiguiente, no es necesario recomendar ajustes de la dosificación.

Alteración renal

En pacientes con alteración de la función renal de leve a moderada (Tasa de filtración glomerular 10 – 80 mL/min) no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos tras la administración de una dosis única de 1 g de azitromicina. En pacientes con alteración renal grave (Tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) frente a los pacientes con función renal normal se observaron las siguientes diferencias en los parámetros farmacocinéticos: AUC_{0-120} (8,8 µg·hr/ml versus 11,7 µg·hr/ml), C_{max} (1,0 µg/ml versus 1,6 µg/ml) y CL_r (2,3 ml/min/kg versus 0,2 mL/min/kg).

Alteración hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve (Child-Pough clase A) a moderada (Child-Pough clase B) no hay evidencia de cambios importantes de la farmacocinética sérica de azitromicina comparada con la de pacientes con función hepática normal. En estos pacientes parece que el aclaramiento urinario de azitromicina aumenta, probablemente para compensar la reducción del

aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave (Child Pough clase C).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En varios tejidos (por ejemplo, ojo, ganglios de la raíz dorsal, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo y/o páncreas) de ratones, ratas y perros se observó fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) tras dosis múltiples de azitromicina. La fosfolipidosis se observó, en la misma medida, en tejidos de ratas y perros neonatales. Este efecto se vio que era reversible al cesar el tratamiento con azitromicina. Se desconoce la trascendencia de las conclusiones para animales y humanos.

Otros estudios preclínicos no pusieron de manifiesto riesgos especiales para el ser humano de acuerdo a los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad sobre la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, agua purificada (se evapora durante el proceso), recubierta: OPADRY II blanco (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, magrogol/PEG, talco), agua purificada (se evapora durante el proceso).

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C, protegido de la humedad y la luz.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.
Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Azitromicina 500 mg tabletas recubiertas se presenta en caja por 1, 3, 5 y 10 tabletas recubiertas en blíster de PVC/PVDC/Aluminio.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Km 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04 de Abril de 2017.

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/61272/FT_61272.pdf consultada el 12 de agosto de 2016.