

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

azitromicina cinsa 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG
azitromicina cinsa 500 mg polvo para suspensión oral EFG

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de azitromicina (como azitromicina dihidrato).
Excipientes: 3 mg de lactosa.

Cada sobre monodosis contiene 500 mg de azitromicina (como azitromicina dihidrato).
Excipientes: 4530 mg de sacarosa y 22,74 mg de sodio (como fosfato trisódico anhidro).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

azitromicina cinsa 500 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película (comprimidos).
Comprimidos de color blanco, de forma capsular y con ranura en una de las caras.

azitromicina cinsa 500 mg polvo para suspensión oral:
Polvo para suspensión oral en sobre (polvo).
Polvo seco para suspensión oral de color marfil y olor afrutado y suspensión reconstituida de aspecto lechoso.

4. DATOS CLINICOS

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 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

Posología:

Azitromicina debe administrarse 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 500 mg 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. La pauta posológica en función del peso es la siguiente:

- | | |
|-----------|---|
| < 15 kg: | 10 mg/kg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 10 mg/kg el primer día, seguidos de 5 mg/kg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria. |
| 15-25 kg: | 200 mg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 200 mg el primer día, seguidos de 100 mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria. |
| 26-35 kg: | 300 mg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 300 mg el primer día, seguidos de 150 mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria. |
| 36-45 kg: | 400 mg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria. |
| > 45 kg: | La misma dosis que para los adultos. |

Para el tratamiento de la faringoamigdalitis, 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 la población pediátrica es de 1500 mg.

azitromicina cinsa en comprimidos sólo debe administrarse a niños que pesen más de 45 kg. Se debe administrar comprimidos sólo a niños capaces de tragarlos.

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 cinsa debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min) (ver sección 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.).

Método de administración:

Comprimidos recubiertos con película: Deben ser ingeridos enteros con agua.

Polvo para suspensión oral en sobre: Verter el contenido del sobre en un vaso. Añadir un poco de agua y mezclar bien. Ingerir inmediatamente.

Estas presentaciones no interactúan con los alimentos (ver sección 4.5)

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la azitromicina o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a la eritromicina, así como o a otros antibióticos macrólidos o ketólidos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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 (ver sección 5.2).

Durante el tratamiento con otros macrólidos, 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*. No puede descartarse un efecto similar para azitromicina en pacientes con mayor riesgo de sufrir prolongación de la repolarización cardíaca (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 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).

En niños menores de 6 meses la evidencia de seguridad de azitromicina es limitada.

Advertencia sobre excipientes:

azitromicina cinfa 500 mg comprimidos:

Este medicamento 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.

azitromicina cinfa 500 mg polvo:

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

Este medicamento contiene 0,99 mmol (22,74 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en 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.

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 HIV positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

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 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.

Antiarrítmicos (Amiodarona, Propafenona)

La administración conjunta de azitromicina y antiarrítmicos puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad, alargando el intervalo QT, pudiendo provocar una arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 4.4)

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 (ver sección 4.4).

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).

Carbamazepina

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

Cimetidina

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

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.

Ciclosporina

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

Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos 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 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

Indinavir

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado tres veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona

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

Midazolam

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

Nelfinavir

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No 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 4.8).

Sildenafil

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

Terfenadina

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 ha observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg (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 (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7^o 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.

Alimentos:

No presentan interacción con alimentos (ver sección 4.2.).

4.6. 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 los beneficios potenciales justifiquen 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 tratamiento con azitromicina cinsa 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 cinsa, de forma individual.

4.8. Reacciones adversas

Azitromicina se tolera bien y con una baja incidencia de reacciones adversas. La mayoría de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada, y reversibles tras la interrupción del fármaco. Aproximadamente el 0,7% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en un régimen posológico de 5 días de duración interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. La mayor parte de las mismas estaban relacionadas con el sistema gastrointestinal, y consistieron en náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Reacciones adversas potencialmente graves como angioedema e ictericia colestática se registraron de forma excepcional.

Durante los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización 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 ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$).

En la tabla que figura a continuación se recogen las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en los notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización (las reacciones adversas notificadas en la fase post-comercialización aparecen en cursiva):

Órgano o sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis, candidiasis oral, infección vaginal	Poco frecuente
	<i>Colitis pseudomembranosa</i> (ver sección 4.4)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, neutropenia	Poco frecuente
	<i>Trombocitopenia, anemia hemolítica</i>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Angioedema, hipersensibilidad	Poco frecuente
	<i>Reacción anafiláctica</i> (ver sección 4.4)	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo	Poco frecuente
	Agitación	Rara
	<i>Agresividad, ansiedad</i>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia, disgeusia	Frecuente
	Hipoestesia, somnolencia, insomnio	Poco frecuente
	<i>Síncope, convulsión, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis</i> (ver sección 4.4)	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Alteración visual	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Frecuente
	Audición alterada, acúfenos.	Poco frecuente
	Vértigo	Rara
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuente
	<i>Torsade de pointes, arritmia</i> (ver sección 4.4), <i>incluyendo taquicardia ventricular</i>	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	<i>Hipotensión</i>	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náusea, flatulencia	Muy frecuente
	Vómitos, dispepsia	Frecuente
	Gastritis, estreñimiento	Poco frecuente
	<i>Pancreatitis y cambio de color de la lengua</i>	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Poco frecuente
	Función hepática anormal	Rara
	<i>Insuficiencia hepática</i> (ver sección 4.4), <i>hepatitis fulminante, necrosis hepática, ictericia colestática</i>	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción, prurito	Frecuente
	Síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilidad, urticaria	Poco frecuente
	<i>Necrolisis epidérmica tóxica,</i>	Frecuencia no conocida

	<i>eritema multiforme</i>	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	<i>Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.</i>	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones e el lugar de administración	Fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, edema, malestar general, astenia	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre	Frecuente
	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre	Poco frecuente
	<i>QT prolongado en el electrocardiograma (ver sección 4.4)</i>	Frecuencia no conocida

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 FARMACOLOGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: macrólidos. Código ATC: J01 FA10.

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 ($\mu\text{g/ml}$) recomendados por la NCCLS deberán interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:

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

* 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.

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.

Rango europeo de resistencias adquiridas

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

Staphylococci 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 β -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 a voluntarios sanos, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. 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 $\mu\text{g/ml}$ y un 7% a 2 $\mu\text{g/ml}$.

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 CIM₉₀ 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

Personas de edad avanzada:

En voluntarios de edad avanzada (>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 voluntarios jóvenes (<40 años), pero esta diferencia carece de significación clínica y, por consiguiente, no es necesario recomendar ajustes de la dosificación.

Alteración renal:

En sujetos 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: AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µg·h/ml versus 11,7 µg·h/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 tras dosis múltiples de azitromicina (acumulación intracelular de fosfolípidos). 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 FARMACEUTICOS

6.1. Lista de excipientes

azitromicina cifa 500 mg comprimidos:

- Núcleo del comprimido: Almidón pregelatinizado, Crospovidona (E-1202), Hidrogenofosfato de calcio anhidro, Laurilsulfato de sodio y Estearato de magnesio.

- Recubrimiento del comprimido: Hidroxipropilmetilcelulosa (E-464), Dióxido de titanio (E-171), Lactosa monohidrato y Triacetato de glicerol.

azitromicina cifa 500 mg polvo: Sacarosa, Hidroxipropilcelulosa (E-463), Fosfato trisódico anhidro (E-339iii), Goma xantana (E-415), Aroma de cereza, Aroma de vainilla y Aroma de plátano.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

azitromicina cifa 500 mg polvo: 2 años.

azitromicina cifa 500 mg comprimidos: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requieren condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido de los envases

El polvo se acondiciona en sobres de aluminio polietileno Surlyn y se presenta en envases con 3 y 100 sobres monodosis (envase clínico).

Los comprimidos se acondicionan en blisters de PVC-Aluminio y se presentan en envases de 3 y 150 comprimidos (envase clínico).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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.

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8. NUMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

azitromicina cinfa 500 mg polvo para suspensión oral en sobre EFG: 65.601.
azitromicina cinfa 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 65.600.

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

15 de Septiembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo de 2011