



1. NOMBRE(S) COMERCIAL(ES) DEL PRODUCTO MEDICINAL

ZITROMAX® 500 mg Tabletas recubiertas
ZITROMAX® Polvo para Reconstituir Suspensión Oral 200 mg/5mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Polvo para suspensión oral: Azitromicina dihidrato 209.64 mg/5 mL equivalente a 200 mg/5mL de azitromicina base.

Tabletas recubiertas 500 mg: Azitromicina dihidrato 524,10 mg equivalente a 500 mg de azitromicina base.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para reconstituir suspensión oral: Azitromicina en polvo para suspensión oral se presenta como un polvo seco que, luego de la reconstitución con agua, da una suspensión de color blanco a blanco mate que contiene el equivalente de 200 mg de azitromicina por 5 mL.

Tabletas: Las tabletas de azitromicina con película de recubrimiento tienen forma de cápsula y contienen azitromicina dihidrato equivalente a 500 mg de azitromicina.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La azitromicina está indicada para el tratamiento de las infecciones causadas por organismos susceptibles; infecciones del tracto respiratorio bajo incluidas bronquitis y neumonía, infecciones odontoestomatológicas, infecciones de piel y tejidos blandos, otitis media aguda e infecciones del tracto respiratorio superior incluidas sinusitis y faringitis/amigdalitis. (La penicilina es el fármaco usual de elección en el tratamiento de la faringitis por *Streptococcus pyogenes*, incluida la profilaxis de la fiebre reumática. La azitromicina es generalmente efectiva en la erradicación de estreptococos de la orofaringe; sin embargo, información que establezca la efectividad de la azitromicina y la subsecuente prevención de la fiebre reumática no está disponible al momento).

En enfermedades de transmisión sexual en varones y mujeres, la azitromicina está indicada para el tratamiento de infecciones genitales no complicadas causadas por *Chlamydia trachomatis*. También está indicada en el tratamiento del chancroide causado por el *Haemophilus ducreyi*, e infección genital no complicada causada por *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistente; es preciso descartar la infección concurrente con *Treponema pallidum*.

La azitromicina está indicada, ya sea sola o en combinación con rifabutina, para la profilaxis de la infección por el complejo del *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), una infección oportunista prevalente en pacientes que tienen infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La azitromicina está indicada, en combinación con el etambutol, para el tratamiento de la infección MAC diseminada (DMAC) en pacientes con infección avanzada por VIH.

4.2 Posología y método de administración

La azitromicina oral se debe administrar en una sola dosis diaria. A continuación se indica el periodo de la dosificación con respecto a algunas infecciones.

La azitromicina en tabletas y polvo para suspensión oral se puede tomar con o sin alimento.

En adultos:

Para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual causadas por *Chlamydia trachomatis*, o *Haemophilus ducreyi*, la dosis es de 1000 mg en dosis única oral. Para *Neisseria gonorrhoeae* susceptible, la dosis recomendada es de 1000 mg o 2000 mg de azitromicina en combinación con 250 mg o 500 mg de ceftriaxona según los lineamientos locales de tratamiento clínico. Para pacientes alérgicos a la penicilina o a las cefalosporinas, los prescriptores deben consultar los lineamientos locales de tratamiento clínico.

Para la profilaxis contra las infecciones *Mycobacterium avium-intracellulare* MAC en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la dosis es de 1200 mg una vez a la semana.

Para el tratamiento de las infecciones *Mycobacterium avium-intracellulare* diseminada (DMAC) en pacientes con infección avanzada por VIH, la dosis recomendada es de 600 mg una vez al día. La azitromicina se debe administrar en combinación con otros agentes antimicrobianos que han demostrado actividad in vitro contra el MAC, como el etambutol en la dosis aprobada.

Para el tratamiento de la NAC el tiempo de tratamiento debe quedar a discreción del médico y de conformidad con la respuesta clínica. Si se sospecha que microorganismos anaeróbicos contribuyen a la infección, un agente anaeróbico antimicrobiano puede ser administrado en combinación con azitromicina.

Para todas las demás indicaciones en las cuales se administra la presentación oral, la dosificación total de 1500 mg se debe dar en 500 mg al día durante 3 días. Como alternativa, se puede dar la misma dosis total en el curso de 5 días dando 500 mg en el día 1, seguida de 250 mg al día en los días 2 a 5.

En niños:

La dosis máxima total recomendada para cualquier tratamiento es de 1500 mg en los niños. En general, la dosis total en niños es de 30 mg/kg. El tratamiento para la faringitis estreptocócica en niños debe dosificarse en un régimen diferente (véase más adelante).

La dosis total de 30 mg/kg se debe dar en una sola dosis diaria de 10 mg/kg al día durante 3 días, o darla en 5 días con una dosis única diaria de 10 mg/kg en día 1, seguida de 5 mg/kg en los días 2-5.

Como alternativa a la anterior dosificación, el tratamiento en los niños que presentan otitis media aguda se puede dar en una sola dosis de 30 mg/kg.

En la faringitis estreptocócica en los niños se ha demostrado que la azitromicina dada en una sola dosis de 10 mg/kg o 20 mg/kg durante 3 días es eficaz; con todo, no se debe sobrepasar la dosis de 500 mg. En

estudios clínicos en los cuales se han comparado estos dos regímenes de dosificación se observó similar eficacia clínica pero se hizo evidente una mayor erradicación bacteriológica con la dosis de 20 mg/kg al día. No obstante, la penicilina es el fármaco usual de elección para el tratamiento de la faringitis por *Streptococcus pyogenes*, incluida la profilaxis de la fiebre reumática.

En los niños que pesan menos de 15 kg, la azitromicina en suspensión se debe medir lo más exactamente posible. En los niños que pesan más de 15 kg, la suspensión de azitromicina se debe administrar ciñéndose a la guía que aparece a continuación:

Azitromicina Suspensión, 30 mg/kg dosis total de tratamiento			
Peso (kg)	Régimen de 3 días	Régimen de 5 días	Tamaño de frasco (mg)
< 15	10 mg/kg una vez al día en los días 1-3.	10 mg/kg en el día 1, seguido de 5 mg/kg en los días 2-5.	600
15-25	200 mg (5 mL) una vez al día en los días 1-3.	200 mg (5 mL) en el día 1, seguido de 100 mg (2,5 mL) una vez al día en los días 2-5.	600
26-35	300 mg (7,5 mL) una vez al día en los días 1-3.	300 mg (7,5 mL) en el día 1, seguido de 150 mg (3,75 mL) una vez al día en los días 2-5.	900
36-45	400 mg (10 mL) una vez al día en los días 1-3.	400 mg (10 mL) en el día 1, seguido de 200 mg (5 mL) una vez al día en los días 2-5.	1200
> 45	Igual dosis que para el adulto.	Igual dosis que para el adulto.	1500

Las tabletas de azitromicina sólo se deben administrar a los niños que pesen más de 45 kg.

No se han establecido la seguridad y la eficacia para la prevención o el tratamiento de la MAC en los niños. Con base en los datos de farmacocinética en los niños, una dosis de 20 mg/kg sería similar a la del adulto de 1200 mg pero con una $C_{máx}$ más alta.

POBLACIONES ESPECIALES:

En Ancianos:

La misma dosis que en pacientes adultos se utiliza en los ancianos. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles al desarrollo de arritmias tipo torsades de pointes que los pacientes más jóvenes (**ver sección 4.4**).

En pacientes con deterioro de la función renal:

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (TFG 10-80 mL/min). Se debe tener cuidado al administrar azitromicina a los pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (TFG < 10 mL/min.) (**Véase la Sección 4.4 y la sección 5.2**).

En pacientes que tienen deterioro de la función hepática:

En pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función hepática se pueden usar las mismas dosis que en los pacientes que tienen función hepática normal (**véase la Sección 4.4**).

4.3 Contraindicaciones

El uso de este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la azitromicina, eritromicina, cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquier excipiente de los que se enumeran en la **Sección 6.1**.

4.4 Advertencias y precauciones para el uso

Hipersensibilidad

Igual que sucede con la eritromicina y otros macrólidos, se ha informado de infrecuentes reacciones alérgicas serias, incluidos angioedema y anafilaxia (rara vez mortales) y han sido reportadas reacciones dermatológicas incluídas Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (AGEP, por sus siglas en Inglés), Síndrome de Steven Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y necrosis epidérmica tóxica (NET) (rara vez mortal) y Reacción a medicamentos con Eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) han sido reportados. Algunas de estas reacciones a la azitromicina han dado lugar a síntomas recurrentes que requirieron de un periodo más prolongado de observación y tratamiento.

Si ocurre una reacción alérgica, el fármaco debe ser discontinuado y la terapia apropiada debe ser instituida. Los médicos deben ser conscientes de que la reaparición de los síntomas de la alergia puede ocurrir cuando se interrumpe el tratamiento sintomático.

Hepatotoxicidad

Puesto que el hígado es la principal vía de eliminación de la azitromicina, el uso de la azitromicina debe ser realizado con precaución en pacientes que tienen enfermedad hepática importante. Función hepática anormal, hepatitis, ictericia colestásica, necrosis hepática e insuficiencia hepática se han reportado, algunos de los cuales han dado como resultado la muerte. Descontinúe la azitromicina inmediatamente si aparecen signos y síntomas de la hepatitis.

Estenosis Hipertrófica Pilórica Infantil (EHPI)

Se ha reportado estenosis hipertrófica pilórica infantil (EHPI) después del uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida). Se debe aconsejar a los padres y cuidadores que deben contactar a su médico si ocurren vómitos o irritabilidad durante la alimentación.

Derivados de la Ergotamina

En pacientes que reciben derivados del ergot, el ergotismo ha sido precipitado por la administración conjunta de algunos antibióticos macrólidos. No hay información concerniente a la posibilidad de una interacción entre el ergot y la azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar al mismo tiempo azitromicina y derivados del ergot.

Sobreinfección

Igual que sucede con cualquier preparado antibiótico, se recomienda la observación de los signos de sobreinfección con organismos no susceptibles, incluidos los hongos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) se ha reportado con el uso de casi todos los agentes antibacteriales, incluyendo azitromicina y pueden tener un rango en severidad desde diarrea moderada a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacteriales altera la flora normal del colon permitiendo el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B las cuales contribuyen al desarrollo de CDAD. Hipertoxinas que producen cepas de *C. difficile* causan incrementada morbilidad y mortalidad pues esas infecciones pueden

ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Una historia médica cuidadosa es necesaria desde que CDAD ha sido reportado que ocurre a los dos meses después de la administración de agentes antibacteriales.

Deterioro de la función renal

En pacientes que tenían deterioro grave de la función renal (TFG <10 mL/min.) se observó un aumento de 33% en la exposición sistémica a la azitromicina (**véase la Sección 5.2**).

Diabetes

Azitromicina 40 mg/mL polvo para suspensión oral:

Precaución en pacientes diabéticos: 5 mL de suspensión reconstituida contienen 3.87 g de sacarosa.

Debido al contenido de sacarosa (3.87 g/5 mL de suspensión reconstituida), este medicamento no está indicado para personas con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa), mala absorción a glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltosa.

Prolongación del Intervalo QT

En el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y el intervalo QT, lo cual supone el riesgo de que sobrevengan arritmia cardíaca y torsades de pointes (**véase la Sección 4.8**). Los prescriptores deben considerar el riesgo de prolongación QT que puede ser fatal al ponderar los riesgos y beneficios de azitromicina para grupos en riesgo, incluidos:

- Los pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o documentado.
- Los pacientes actualmente en tratamiento con otras sustancias activas que se sabe prolongan el intervalo QT como antiarrítmicos de clases IA y III, agentes antipsicóticos, antidepresivos y las fluoroquinolonas.
- Los pacientes con alteraciones de los electrolitos, en particular en los casos de hipopotasemia e hipomagnesemia
- Pacientes con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca.
- Los pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a las drogas asociadas a los efectos sobre el intervalo QT.

Miastenia gravis

Se ha reportado exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis en pacientes que han recibido tratamiento con azitromicina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiácidos: En un estudio de farmacocinética en el cual se investigaron los efectos de la administración simultánea de antiácido con azitromicina, no se observó efecto sobre la biodisponibilidad aunque las concentraciones séricas máximas se redujeron en cerca de 24%. En los pacientes que reciben a la vez azitromicina y antiácidos, los fármacos no se deben tomar al mismo tiempo.

Cetirizina: En voluntarios sanos, la administración conjunta de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg en el estado de equilibrio no dio lugar a interacción farmacocinética ni a cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina (Dideoxinosina): La administración conjunta de 1200 mg/día de azitromicina con 400 mg/día

didanosina en 6 sujetos VIH positivos no pareció afectar la farmacéutica del estado de equilibrio de la didanosina comparada con placebo.

Digoxina y colchicina: La administración concomitante de antibióticos macrólidos incluyendo la azitromicina con los sustratos P-glicoproteína tales como la digoxina y la colchicina, se ha informado que resulta en el aumento de los niveles séricos del sustrato de la P-glicoproteína. Por lo tanto, si la azitromicina y sustratos de P-gp como digoxina se administran concomitantemente, se debe considerar la posibilidad de la elevación de las concentraciones séricas de digoxina. Es necesaria la vigilancia clínica y los niveles de digoxina en suero, posiblemente, durante el tratamiento con azitromicina y después de su interrupción.

Ergot: Existe una posibilidad teórica de interacción entre la azitromicina y los derivados del ergot (**véase la Sección 4.4**).

Zidovudina: Las dosis únicas de 1000 mg y las dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg tuvieron poco efecto sobre la farmacocinética plasmática o la excreción urinaria de la zidovudina o su metabolito glucurónico. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de la zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la importancia clínica de este hallazgo pero puede ser beneficioso para los pacientes.

La azitromicina no ejerce una interacción significativa con el sistema hepático del citocromo P450. No se cree que sufra las interacciones medicamentosas farmacocinéticas que se observan con la eritromicina y otros macrólidos. La inducción o desactivación del citocromo P450 hepático a través del complejo citocromo-metabolito no tiene lugar con la azitromicina.

Se han llevado a cabo estudios de farmacocinética entre la azitromicina y los siguientes fármacos de los que se sabe que sufren importante metabolismo mediado por el citocromo P450.

Atorvastatina: La administración conjunta de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina (con base en un examen de inhibición de la HMG CoA reductasa). Sin embargo, posteriores a la comercialización de los casos de rabiomólisis en pacientes tratados con azitromicina con las estatinas han sido reportados.

Carbamazepina: En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, no se observó un efecto significativo en los niveles plasmáticos de carbamazepina o su metabolito activo en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante.

Cimetidina: En un estudio de farmacocinética en el cual se investigaron los efectos de una dosis única de cimetidina, dada 2 horas antes de la azitromicina, sobre la farmacocinética de la azitromicina, no se observó alteración de la farmacocinética de la azitromicina.

Anticoagulantes orales de tipo cumarina: En un estudio de interacción farmacocinética, la azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina administrada a voluntarios sanos. Se han producido informes en el periodo posterior a la comercialización de una potenciación de la anticoagulación como consecuencia de la administración conjunta de azitromicina y anticoagulantes orales de tipo cumarina. Si bien no se ha establecido una relación de causalidad, es preciso dar consideración a la frecuencia de la vigilancia del tiempo de protrombina cuando se usa azitromicina en pacientes que reciben anticoagulantes orales de tipo cumarina.

Ciclosporina: En un estudio farmacocinético en voluntarios sanos a los cuales se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina durante 3 días y seguida de una dosis única oral de 10 mg/kg de ciclosporina, la C_{\max} y el ABC_{0-5} resultantes de la ciclosporina se encontraron elevados en grado

significativo. En consecuencia, es preciso tener cuidado antes de considerar la administración concurrente de estos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, se deben monitorizar los niveles de cicloserina y ajustar la dosis de conformidad.

Efavirenz: La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg de efavirenz al día durante 7 días no dio lugar a interacciones farmacocinéticas dotadas de importancia clínica.

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 vida media de la azitromicina no se modificaron con la administración conjunta de fluconazol; no obstante, se observó una disminución no dotada de importancia clínica en la $C_{m\acute{a}x}$ (18%) de la azitromicina.

Indinavir: La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del indinavir administrado en dosis de 800 mg tres veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona: En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, la azitromicina no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de la metilprednisolona.

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

Nelfinavir: La administración conjunta de azitromicina (1200 mg) y nelfinavir en el estado de equilibrio (750 mg tres veces al día) dio lugar a un aumento de las concentraciones de azitromicina. No se observaron efectos adversos clínicamente significativos ni se necesitó hacer ajustes de la dosis.

Rifabutin: La administración conjunta de azitromicina y rifabutin no afectó las concentraciones séricas de ninguno de los fármacos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutin. Si bien la neutropenia se ha asociado con el uso del rifabutin, no se ha logrado establecer una relación de causalidad con la combinación con azitromicina (**Véase la Sección 4.8**).

Sildenafil: En voluntarios sanos normales de sexo masculino no hubo evidencia de que la azitromicina (500 mg al día durante 3 días) tuviese efecto sobre el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del sildenafil o su principal metabolito circulante.

Terfenadina: Los estudios farmacocinéticos no han arrojado evidencia de una interacción entre la azitromicina y la terfenadina. Se ha informado de unos pocos casos en los cuales no fue posible descartar por completo dicha interacción; sin embargo, no hubo evidencia específica de la existencia de tal interacción.

Teofilina: No hay evidencia de una interacción farmacocinética clínicamente significativa al administrar del forma conjunta azitromicina y teofilina en voluntarios sanos.

Triazolam: En 14 voluntarios sanos, la administración conjunta de azitromicina 500 mg en el día 1 y 250 mg en el día 2 con 0,125 mg de triazolam en el día 2 no tuvo efecto significativo sobre ninguna de las variables farmacocinéticas para el triazolam, comparado con el triazolam y el placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazol: La administración conjunta de trimetoprim/sulfametoxazol DS (160 mg/800

mg) durante 7 días con azitromicina 1200 mg en el día 7 no tuvo efecto significativo sobre las concentraciones pico, la exposición total o la excreción urinaria del trimetoprim o el sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con dosis suficientes para alcanzar concentraciones moderadamente tóxicas para la madre sin encontrar evidencia de daños fetales causados por la azitromicina. No obstante, no se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres gestantes. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictores de la respuesta humana, la azitromicina sólo deberá usarse durante el embarazo si la necesidad para ello es clara.

Lactancia

La limitada información disponible de la literatura publicada indica que la azitromicina está presente en la leche materna, la dosis diaria promedio más alta estimada es de 0.1 a 0.7 mg / kg/ día. No se observaron efectos adversos graves de la azitromicina en los lactantes alimentados con leche materna.

Se debe tomar la decisión de si se debe interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con azitromicina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

No hay evidencias que hagan suponer que la azitromicina pueda tener un efecto sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos u operar maquinarias.

4.8 Efectos indeseables

La azitromicina es bien tolerada y tiene una baja incidencia de efectos secundarios.

Los siguientes efectos indeseables han sido informados en estudios clínicos:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: En ocasiones se han observado episodios transitorios de neutropenia leve en estudios clínicos.

Trastornos del oído y el laberinto: El deterioro de la función auditiva (incluidos pérdida auditiva, sordera o tinnitus) ha sido informado en algunos pacientes que reciben azitromicina. Muchos de estos casos han sido asociados con el uso prolongado de dosis altas en estudios de investigación. En aquellos casos en los cuales se disponía de información del seguimiento la mayor parte de los eventos fue reversible.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómito, diarrea, heces blandas, malestar abdominal (dolor/calambres) y flatulencia.

Trastornos hepato biliares: Anomalías de la función hepática.

Trastornos de la piel y el tejido celular subcutáneo: reacciones alérgicas incluidas erupción y angioedema.

Trastornos generales y afecciones del lugar de administración: Dolor e inflamación localizados en el lugar de la infusión.

Se han informado los siguientes efectos indeseables en asociación con estudios clínicos sobre la profilaxis y el tratamiento de la DMAC:

Las reacciones adversas más frecuentes (>5% en cualquier grupo de tratamiento) en pacientes con infección por VIH que recibían azitromicina para la profilaxis de la DMAC fueron diarrea, dolor abdominal, náuseas, heces blandas, flatulencia, vómito, dispepsia, erupción, prurito, dolor de cabeza y artralgia.

Cuando se da azitromicina 600 mg al día para el tratamiento de la infección DMAC durante periodos prolongados, los efectos secundarios relacionados con el tratamiento que se han informado con más frecuencia incluyen dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, flatulencia, dolor de cabeza, anomalías visuales y alteración de la función auditiva.

En la experiencia posterior a la comercialización se han informado los siguientes efectos indeseables adicionales:

Infecciones e infestaciones: Moniliasis y vaginitis.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia (rara vez mortal) (**Véase la Sección 4.4**).

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos: Reacciones agresivas, nerviosismo, agitación y ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso: Mareo, convulsiones, dolor de cabeza, hiperactividad, hipoestesia, parestesias, somnolencia y síncope. Se han producido unos pocos informes de alteraciones del gusto y el olfato.

Trastornos del oído y el laberinto: La sordera, tinnitus, con problemas de audición y vértigo.

Trastornos cardíacos: Se han informado palpitaciones y arritmias incluida la taquicardia ventricular. Se han producido unos pocos informes de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes. (**Véase la Sección 4.4**).

Trastornos vasculares: Hipotensión.

Trastornos gastrointestinales: Vómito/diarrea (que rara vez se traducen en deshidratación), dispepsia, estreñimiento, colitis pseudomembranosa, pancreatitis y unos pocos informes de cambio de coloración de la lengua.

Trastornos hepatobiliares: Se ha informado de hepatitis e ictericia colestásica, así como unos pocos casos de necrosis e insuficiencia hepática, que con muy poca frecuencia han dado lugar a mortalidad; no obstante, no se ha establecido una relación de causalidad. (**Véase la sección 4.4**).

Trastornos de la piel y el tejido celular subcutáneo: Reacciones alérgicas, incluidos prurito, erupción, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. En contadas ocasiones se ha informado de casos de reacciones cutáneas serias como eritema multiforme, AGEP, SJS, NET y DRESS han sido reportados.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia.

Trastornos renales y urinarios: Nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración: Se ha informado de astenia, pero no se ha establecido una relación de causalidad; fatiga y malestar general.

4.9 Sobredosis

Los eventos adversos que han sido experimentados con dosis superiores a las recomendadas fueron similares a los que se observan con dosis normales. En el evento de una sobredosis se indica poner en marcha medidas generales sintomáticas y de soporte según necesidad.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, código ATC J01FA.

Mecanismo de acción

La azitromicina es la primera de una subclase de antibióticos macrólidos, conocidos como azálidos y guarda diferencias químicas con la eritromicina. Desde el punto de vista químico se deriva mediante la inserción de un átomo de nitrógeno en el anillo de lactona de la eritromicina A. El nombre químico de la azitromicina es 9-desoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. El peso molecular es de 749,0.

La azitromicina se une a la ARNr 23S de la subunidad 50S ribosomal. Se bloquea la síntesis de proteínas mediante la inhibición de la etapa de transpeptidación/translocación de la síntesis de proteínas y mediante la inhibición del conjunto de la subunidad 50S ribosomal.

Electrofisiología cardíaca

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo de asignación aleatoria, controlado con placebo, en 116 sujetos saludables que recibieron cloroquina (1000 mg) sola o en combinación con azitromicina (500 mg, 1000 mg y 1500 mg una vez al día). La coadministración de azitromicina aumentó el intervalo QTc en función de la dosis y la concentración. En comparación con cloroquina sola, los aumentos medios máximos (95% del límite de confianza superior) fueron 5 (10) ms, 7 (12) ms y 9 (14) ms con la coadministración de 500 mg, 1000 mg y 1500 mg de azitromicina, respectivamente.

Mecanismo de la resistencia

Los dos mecanismos más frecuentes de resistencia a los macrólidos, incluyendo azitromicina, son la modificación del objetivo (con mayor frecuencia por la metilación del 23S rRNA) y la expulsión activa. La aparición de estos mecanismos de resistencia varía de especie a especie y, dentro de una especie, la frecuencia de la resistencia varía según la ubicación geográfica.

La modificación ribosómica más importante que determina reducción de la unión de los macrólidos es post-transcripcional (N6) dimetilación de adenina en el nucleótido A2058 (*Escherichia coli* sistema de

numeración) del ARNr 23S por metilasas codificadas por los genes erm (eritromicina ribosoma metilasa). Modificaciones ribosomales a menudo determinan la resistencia cruzada (fenotipo MLSB) a otras clases de antibióticos cuyos sitios de unión ribosómica se superponen a la de los macrólidos: las lincosamidas (incluyendo clindamicina) y las estreptograminas B (que incluyen, por ejemplo, el componente quinupristina de quinupristina/dalfopristina). Los diferentes genes erm están presentes en diferentes especies bacterianas, en particular, estreptococos y estafilococos. La susceptibilidad a los macrólidos también puede verse afectada por menos frecuentes cambios mutacionales en nucleótidos A2058 y A2059 y en algunos otros puestos de 23S ARNr, o en las proteínas de las subunidades grandes ribosomales L4 y L22.

Las bombas de flujo se producen en un número de especies, incluyendo Gram-negativos, tales como *Haemophilus influenzae* (donde se puede determinar Concentraciones mínimas inhibitorias [MICs, por sus siglas en inglés] intrínsecamente superiores) y los estafilococos. En los estreptococos y enterococos, una bomba de flujo, que reconoce 14 - y los macrólidos de 15 miembros (que incluyen, respectivamente, la eritromicina y la azitromicina) está codificada por el MEF (A) los genes.

Metodología para determinar la susceptibilidad in vitro de las bacterias a la azitromicina

Las pruebas de sensibilidad deben llevarse a cabo mediante métodos normalizados de laboratorio, tales como los descritos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Estos incluyen la determinación de los métodos de dilución (CIM) y los métodos de disco de susceptibilidad. Tanto CLSI y el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST por sus siglas en inglés) proporcionan los criterios de interpretación de estos métodos.

Sobre la base de una serie de estudios, se recomienda que la actividad in vitro de azitromicina sea probado en el aire ambiente, para asegurar un pH fisiológico del medio de crecimiento. Elevadas tensiones de CO₂, como a menudo se utilizan para estreptococos y anaerobios y ocasionalmente para otras especies, resulta en una reducción en el pH del medio. Esto tiene un efecto adverso sobre la mayor potencia aparente de azitromicina que en la de otros macrólidos.

Los puntos de corte de susceptibilidad CLSI, sobre la base de microdilución en caldo o ensayos de dilución en agar, con incubación en el aire ambiente, se dan en la tabla siguiente.

Susceptibilidad de dilución CLSI criterios de interpretación

Organismos	Caldo con microdilución MIC (mg/L)		
	Susceptible	Intermedio	Resistente
Especies de <i>Haemophilus</i>	≤ 4	-	- ^b
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	-	-
<i>Neisseria meningitides</i>	≤ 2	-	- ^b
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Estreptococos ^a	≤ 0.5	1	≥ 2

^a Incluye *Streptococcus pneumoniae*, *β-hemolytic streptococci* y *viridans streptococci*.

^b La ausencia actual de datos sobre cepas resistentes impide definir cualquier categoría que no sea susceptible. Si las cepas producen resultados que no sean susceptibles de MIC, que debe ser sometido a un laboratorio de referencia para su análisis posterior. Incubación en el medio ambiente.

CLSI = Instituto de Estándares de Laboratorio y Clínico; MIC = Concentración Mínima Inhibitoria.

Fuente: CLSI M45, 2015; CLSI M100, 2018.

La susceptibilidad también puede determinarse por el método de difusión en disco, midiendo los diámetros de inhibición de la zona después de la incubación en el medio ambiente. Discos de susceptibilidad contienen 15 µg de azitromicina. Los criterios de interpretación para las zonas de inhibición, establecidos por el CLSI sobre la base de su correlación con las categorías de susceptibilidad MIC, se enumeran en la tabla de abajo.

CLSI disco de la zona los criterios de interpretación

Organismo	Zona de Diámetro de Disco de inhibición (mm)		
	Susceptible	Intermedio	Resistente
Especies de <i>Haemophilus</i>	≥ 12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥ 26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥ 20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 18	14 - 17	≤ 13
Estreptococos ^a	≥ 18	14 - 17	≤ 13

^a Incluye *Streptococcus pneumoniae*, β-hemolytic streptococci y viridans streptococci.

Incubación en Medio Ambiente.

CLSI = Instituto de Estándares de Laboratorio y Clínico;

mm = Milímetros.

Fuente: CLSI M45, 2015, CLSI M100, 2018.

La validez tanto de la dilución y métodos de difusión de disco de prueba debe ser verificada con el control de calidad (QC) de las cepas, como se indica por el CLSI. Los límites aceptables cuando se prueba la azitromicina contra estos organismos se enumeran en la tabla de abajo.

Rangos de control de calidad para pruebas de susceptibilidad a azitromicina

Microdilución en caldo MIC

Organismo	Rango de control de calidad (mg/L azitromicina)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1 – 4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.5 – 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.06 - 0.25

Diámetro de la zona de inhibición del disco (15 µg disco)

Organismo	Rango de control de calidad (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13 – 21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21 – 26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19 – 25

Incubación en Medio Ambiente.

CLSI = Instituto de Estándares de Laboratorio y Clínico; MIC = Concentración Mínima Inhibitoria.

mm = Milímetros.

Fuente: CLSI M100, 2018.

El EUCAST también ha establecido puntos de corte de susceptibilidad a la azitromicina sobre la base de la CIM. Los criterios de susceptibilidad EUCAST se enumeran en la tabla siguiente.

Puntos de corte EUCAST de susceptibilidad para la azitromicina

	MIC (mg/L)	
	Susceptible	Resistente
Especies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
β-hemolytic streptococci ^a	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25	> 0.5

^a Incluye Grupos A, B, C, G.

EUCAST = Comité Europeo de sensibilidad a los antimicrobianos. Prueba; MIC = Concentración Mínima Inhibitoria.

Fuente: EUCAST website.

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 8.0, válido desde 2018-01-01

www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf

Espectro Antibacteriano:

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y en el tiempo para algunas especies y es deseable contar con información local sobre la resistencia, en especial cuando se tratan infecciones graves. Según la necesidad, se debe buscar la asesoría de expertos cuando la prevalencia de la resistencia local es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable.

La azitromicina demuestra resistencia cruzada con eritromicina resistentes a bacterias gram-positivos aisladas. Como se discutió anteriormente, algunas modificaciones ribosomales determinan la resistencia cruzada con otras clases de antibióticos cuyos sitios de unión ribosómica se superponen a la de los macrólidos: las lincosamidas (incluyendo clindamicina) y las estreptograminas B (que incluyen, por ejemplo, el componente quinupristina de quinupristina/dalfopristina). Una disminución en la susceptibilidad a los macrólidos en el tiempo se ha notado especialmente en *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* y también ha sido observada en *estreptococos viridans* y *Streptococcus agalactiae*.

Los organismos que son normalmente susceptibles a la azitromicina incluyen:

Aerobios y facultativos bacterias gram-positivas (eritromicina aislados sensibles): *S. aureus*, *Streptococcus agalactia* *, y *S. pneumoniae** *Streptococcus pyogenes* *, otros *estreptococos β hemolíticos* (grupos C, F, G) y *estreptococos* del grupo *viridans*. Resistente a los macrólidos aislados se encuentran con relativa frecuencia entre los aeróbicos y facultativos bacterias Gram-positivas, en particular entre los resistentes a la meticilina *Staphylococcus aureus* (MRSA) y resistente a la penicilina de *S. pneumoniae* (PRSP).

Aerobios y facultativos bacterias Gram-negativas: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi**, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis** y *Neisseria gonorrhoeae**. *Pseudomonas spp.* y más enterobacteriáceas son inherentemente resistentes a la azitromicina, aunque azitromicina se ha utilizado para tratar las infecciones por *Salmonella enterica*.

Anaerobios: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* y *Prevotella bivia*.

Otras especies bacterianas: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* *, * *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum* y *Ureaplasma urealyticum*.

Patógenos oportunistas asociados con la infección por VIH: MAC * y los microorganismos eucariotas *Pneumocystis jirovecii* y *Toxoplasma gondii*.

*** La eficacia de la azitromicina contra la especie indicada se ha demostrado en ensayos clínicos.**

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Luego de la administración oral en seres humanos, la azitromicina se distribuye ampliamente por todo el organismo; la biodisponibilidad es de aproximadamente 37%. El tiempo que transcurre hasta cuando se alcanzan los niveles plasmáticos máximos es de 2 a 3 horas.

Distribución

En estudios en animales se han observado altas concentraciones de azitromicina en los fagocitos. En modelos experimentales se liberan concentraciones más altas de azitromicina durante la fagocitosis activa que de los fagocitos no estimulados. En modelos animales esto se traduce en que se aportan altas concentraciones de azitromicina al lugar de la infección.

Los estudios de farmacocinética en los seres humanos han demostrado niveles de azitromicina

marcadamente más elevados en los tejidos que en el plasma (hasta 50 veces la máxima concentración observada en el plasma), lo cual indica que el fármaco se liga firmemente a los tejidos. Las concentraciones en los tejidos diana, como pulmón, amígdala y próstata, superan la CIM90 para los patógenos probables después de una dosis única de 500 mg.

Luego de la administración oral de dosis diarias de 600 mg de azitromicina, C_{\max} fue de 0,33 $\mu\text{g/mL}$ y 0,55 $\mu\text{g/mL}$ en el día 1 y día 22 respectivamente. Las concentraciones pico promedio observadas en los glóbulos blancos, el lugar principal de la infección diseminada por MAC, fueron de 252 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 49\%$) y permanecieron por encima de 146 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 33\%$) durante 24 horas en el estado de equilibrio.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal plasmática refleja de cerca la vida media de agotamiento tisular de 2 a 4 días. Cerca de 12% de una dosis administrada por vía intravenosa se excreta por la orina en el curso de 3 días en la forma del medicamento original, la mayor parte en las primeras 24 horas. La excreción biliar de la azitromicina constituye una importante vía de eliminación para el fármaco intacto luego de la administración oral. Se han encontrado concentraciones muy altas del compuesto no modificado en la bilis humana, junto con 10 metabolitos, formados por N y O desmetilación, por hidroxilación de los anillos de desosamina y aglucona y por fisión del conjugado de cladinosa.

La comparación de la HPLC y los estudios de microbiología en los tejidos hace pensar que los metabolitos no desempeñan una función en la actividad microbiológica de la azitromicina.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Ancianos

En voluntarios ancianos (>65 años) se observaron valores ligeramente más altos de ABC después un régimen de 5 días que en voluntarios jóvenes (<40 años), pero no se considera que estos hallazgos estén dotados de importancia clínica, por lo que no se recomienda hacer ajustes de la dosis.

Deterioro de la función renal

La farmacocinética de la azitromicina en sujetos con deterioro leve a moderado de la función renal (GFR 10 - 80 mL/min.) no se vio afectada luego de una dosis única de un gramo de azitromicina de liberación inmediata. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el ABC_{0-120} (8,8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ vs. 11,7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$), C_{\max} (1,0 $\mu\text{g/mL}$ vs. 1,6 $\mu\text{g/mL}$) y CL_r (2,3 mL/min./kg vs. 0,2 mL/min./kg) entre el grupo que tenía deterioro grave de la función renal (GFR < 10 mL/min.) y el grupo que tenía función renal normal.

Deterioro de la función hepática

En pacientes que tienen deterioro leve (Clase A) a moderado (Clase B) de la función hepática, no hay evidencia de que haya un cambio marcado en la farmacocinética sérica de la azitromicina comparados con los que tienen función hepática normal. En estos pacientes la depuración urinaria de la azitromicina parece incrementarse, tal vez para compensar la disminución de la depuración hepática.

5.3 Información de seguridad preclínica

Se ha observado fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) en varios tejidos (por ejemplo, ojo, ganglios de las raíces dorsales, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo y páncreas) de ratones, ratas y perros a los que se les han dado múltiples dosis de azitromicina. La fosfolipidosis se ha observado en grado similar en los tejidos de ratas y perros neonatos. Se ha demostrado que este efecto es reversible después de la cesación del tratamiento de azitromicina. Se desconoce la importancia de este hallazgo para los animales y los seres humanos.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo para reconstituir a suspensión oral: Sacarosa, fosfato de sodio tribásico anhidro, hidroxipropilcelulosa, goma xantán, sabor a cereza, crema de vainilla y sabor a banana.

Tabletas: Almidón pregelatinizado, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio, Opadry blanco II (Y-30-18037).

6.2 Incompatibilidades

Ninguna.

6.3 Vida útil

Polvo para reconstituir suspensión oral: 36 meses.

Tabletas recubiertas: 60 meses.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Polvo para suspensión oral: Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C para el polvo. Una vez reconstituido guardar en un lugar oscuro. Conservar a una temperatura no mayor a 30 °C. Descartar la suspensión no usada luego de 5 días.

Tabletas: Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.

“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”

Venta bajo Receta Médica.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Polvo para suspensión oral:

Externo: Caja de Cartón

Interno: Frasco de polietileno de alta densidad de color blanco opaco tapa de polipropileno – polietileno de alta densidad de color blanco con un cierre a prueba de niños y liner de papel recubierto de PVDC. Envase Auxiliar: Vaso Dosificador de polipropileno transparente para dosificar 9 o 15 mL. Cuchara de plástico de polipropileno de color blanco para dosificar 2.5 / 5mL. Jeringa de polipropileno transparente de 10 mL con la escala triplicado (0-40kg / 0-400mg/mL 0-10). Embolo y pistón plástico de polipropileno transparente. Cabeza del pistón de silicona.

Tabletas:

Externo: Caja de Cartón.

Interno: Blíster Aluminio PVC.

Presentaciones comerciales

Tabletas:

-Caja x 1 blíster x 1, 2, 3 y 4 tabletas + inserto

Polvo para suspensión oral:

-Caja x frasco x 16.743g de polvo para reconstituir 15mL de suspensión + sobre tapa, cucharita + jeringa dosificadora + instructivo (600mg/15mL)

-Caja x frasco x 29.301g de polvo para reconstituir 30mL de suspensión + sobre tapa, cucharita + jeringa dosificadora + instructivo

6.6 Precauciones especiales para la disposición y manejo

Polvo para suspensión oral: Golpee el frasco para aflojar el polvo. Al frasco de 600 mg añádale 9 mL de agua y al frasco de 1200 mg añádale 15 mL de agua. Agite bien e inmediatamente antes de usar.

Cuando se administra a niños que pesan menos de 15 kg la suspensión debe medirse lo más exactamente posible. Para administrar a niños que pesan 15 kg o más, la suspensión se debe administrar usando un dispositivo medidor adecuado.

Tabletas: Las tabletas se deben tragar enteras.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Zitromax Polvo para reconstituir suspensión oral:

Fabricado por: Haupt Pharma Latina S.R.L. Latina – Italia

Zitromax Tabletas:

Fabricado por: Pfizer S.A de C.V. Toluca – México.

Importado y Distribuido por: Pfizer Cía., Ltda. Quito – Ecuador.

Basado en CDSv16.0 del 26 de Marzo de 2018 y CDSv17.0 del 02 de Mayo de 2018

Título del Documento del Producto: Azitromicina.

Versión: 17.0

Fecha Efectiva: 02 de Mayo de 2018

Reemplaza: 21 de Marzo de 2017