ZITROMAX®
(Azitromicina)
Polvo para Suspensión Oral
Tableta Recubierta

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

ZITROMAX 200 mg/5 mL Polvo para Suspensión Oral.
ZITROMAX 500 mg Tableta recubierta.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 mL de suspensión oral reconstituida de ZITROMAX 200 mg/5 mL contiene:
Azitromicina dihidrato equivalente a 4000 mg de azitromicina.

Cada tableta recubierta de ZITROMAX 500 mg contiene:
Azitromicina dihidrato equivalente a 500 mg de azitromicina.

Excipiente(s)
Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral y tabletas recubiertas.

5. INDICACIONES Y USO

ZITROMAX (azitromicina) es un medicamento antibacteriano macrólido que está indicado para el tratamiento de pacientes con infecciones de leve a moderadas causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados en las condiciones específicas listadas abajo. Varían entre estas indicaciones, las dosificaciones recomendadas y la duración de la terapia en las poblaciones de pacientes adultos y pediátricos *[ver Dosis y Administración (6)]*.

5.1 Pacientes Adultos:

- Exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica debido a *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* o *Streptococcus pneumoniae.*
- Sinusitis bacteriana aguda debida a *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* o *Streptococcus pneumoniae.*
- Neumonía adquirida en la comunidad debido a *Chlamydophila pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae* o *Streptococcus pneumoniae* en pacientes apropiados para terapia oral.
- Faringitis/amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes* como una alternativa para terapia de primera línea en individuos que no pueden usar terapia de primera línea.
- Infecciones no complicadas de la piel y estructura de la piel debido a *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes,* o *Streptococcus agalactiae.*
- Uretritis y cervicitis debido a *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*.
- Enfermedad de úlcera genital en hombres debido a *Haemophilus ducreyi (*chancroide). Debido al número pequeño de mujeres incluidas en estudios clínicos, la eficacia de azitromicina en el tratamiento de chancroide en mujeres no ha sido establecida.

5.2 Pacientes Pediátricos:
[ver Uso en Poblaciones Específicas (11.3)].

- Otitis media aguda **(≥6 meses)** causada por *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis,* o *Streptococcus pneumoniae.*
- Neumonía adquirida en la comunidad **(≥6 meses)** debido a *Chlamydophila pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae* o *Streptococcus pneumoniae* en pacientes apropiados para terapia oral.
- Faringitis/amigdalitis **(≥2 años años)** causada por *Streptococcus pyogenes* como una alternativa a terapia de primera línea en individuos que no pueden usar terapia de primera línea.

5.3 Limitaciones de Uso
Azitromicina no debe ser usada en pacientes con neumonía que se juzgue que no son apropiados para recibir terapia oral debido a enfermedad moderada a severa o factores de riesgo tales como cualquiera de los siguientes:

- pacientes con fibrosis quística,
- pacientes con infecciones nosocomiales,
- pacientes con bacteriemia conocida o sospechada,
- pacientes que requieren hospitalización,
- pacientes de edad avanzada o debilitados, o
- pacientes con problemas de salud subyacentes significativos que pueden comprometer su capacidad para responder a la enfermedad (incluyendo inmunodeficiencia o asplenia funcional).

5.4 Uso
Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de ZITROMAX (azitromicina) y otros medicamentos antibacterianos, ZITROMAX (azitromicina) debe ser usado solamente para tratar infecciones comprobadas o fuertemente sospechadas de ser causadas por bacterias susceptibles. Cuando la información del cultivo y la susceptibilidad estén disponibles, debe ser considerada para la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dicha información, la epidemiología local y patrones de susceptibilidad podrían contribuir a la selección empírica de la terapia.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Pacientes Adultos
[ver Indicaciones y Uso (5.1) y Farmacología Clínica (13.3)].

Infección*	**Dosis Recomendada/Duración de la Terapia**
Neumonía adquirida en la comunidad Faringitis/Amigdalitis (terapia de segunda línea) Piel/Estructura de la piel (sin complicaciones)	500 mg como dosis única en el Día 1, seguido por 250 mg una vez al día desde el Día 2 hasta el 5
Exacerbaciones bacterianas agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	500 mg una vez al día por 3 días O 500 mg como dosis única en el Día 1, seguido por 250 mg una vez al día desde el Día 2 al 5
Sinusitis bacteriana aguda	500 mg una vez al día por 3 días
Enfermedad úlcera genital (chancroide)	Dosis única 1 gramo
Uretritis no-gonocócica y cervicitis	Dosis única 1 gramo
Uretritis gonocócica y cervicitis	Dosis única 2 gramos
*DEBIDO A LOS ORGANISMOS INDICADOS *[ver Indicaciones y Uso (5.1)]*	

ZITROMAX 500 mg Tabletas Recubiertas puede ser tomado con o sin alimentos.

6.2 Pacientes Pediátricos[1]

Infección*	**Dosis Recomendada/Duración de la Terapia**
Otitis media aguda	30 mg/kg como dosis única o 10 mg/kg una vez al día por 3 días o 10 mg/kg como dosis única en el Día 1 seguido por 5 mg/kg/día desde el Día 2 al 5.

Sinusitis bacteriana aguda	10 mg/kg una vez al día por 3 días.
Neumonía adquirida en la comunidad	10 mg/kg como dosis única en el Día 1 seguido por 5 mg/kg una vez al día desde el Día 2 al 5.
Faringitis/amigdalitis	12 mg/kg una vez al día por 5 días.
*DEBIDO A LOS ORGANISMOS INDICADOS *[ver Indicaciones y Uso (5.2)]*. [1]*Ver las tablas de posología a continuación para las dosis máximas evaluadas por indicación.*	

ZITROMAX 200 mg/5 mL Polvo para suspensión oral puede ser tomado con o sin alimentos.

GUÍA DE POSOLOGÍAS PEDIÁTRICAS PARA OTITIS MEDIA, SINUSITIS BACTERIANA AGUDA Y NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD
(Edad de 6 meses y mayores, *[ver Uso en Poblaciones Específicas (11.3)]*)
Basado en el Peso Corporal

OTITIS MEDIA Y NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD: (Régimen de 5 Días) *						
Posologías Calculadas en 10 mg/kg/día, Día 1 y 5 mg/kg/día Días 2 a 5.						
Peso	**100 mg/5 mL**		**200 mg/5 mL**		**Total mL por Tiempo de Tratamiento**	**Total mg por Tiempo de Tratamiento**
Kg	**Día 1**	**Días 2-5**	**Día 1**	**Días 2-5**		
5	2,5 mL	1,25 mL			7,5 mL	150 mg
10	5 mL	2,5 mL			15 mL	300 mg
20			5 mL	2,5 mL	15 mL	600 mg
30			7,5 mL	3,75 mL	22,5 mL	900 mg
40			10 mL	5 mL	30 mL	1200 mg
50 y más			12,5 mL	6,25 mL	37,5 mL	1500 mg

*La efectividad del régimen de 3 Días o 1 Día en pacientes pediátricos con neumonía adquirida en la comunidad no ha sido establecida.

OTITIS MEDIA Y SINUSITIS BACTERIANA AGUDA: (Régimen de 3 Días)*				
Posologías Calculadas en 10 mg/kg/día.				
Peso	**100 mg/5 mL**	**200 mg/5 mL**	**Total mL por Tiempo de Tratamiento**	**Total mg por Tiempo de Tratamiento**
Kg	**Día 1-3**	**Día 1-3**		
5	2,5 mL;		7,5 mL	150 mg
10	5 mL;		15 mL	300 mg
20		5 mL;	15 mL	600 mg
30		7,5 mL;	22,5 mL	900 mg
40		10 mL;	30 mL	1200 mg
50 y más		12,5 mL;	37,5 mL	1500 mg
*La efectividad del régimen de 5 Días o 1 Día en pacientes pediátricos con sinusitis bacteriana aguda no ha sido establecida				

OTITIS MEDIA: (Régimen de 1 Día)			
Posologías Calculadas en 30 mg/kg como dosis única.			
Peso	**200 mg/5 mL**	**Total mL por Tiempo de Tratamiento**	**Total mg por Tiempo de Tratamiento**
Kg	**Régimen de 1 Día**		
5	3,75 mL;	3,75 mL	150 mg
10	7,5 mL;	7,5 mL	300 mg
20	15 mL;	15 mL	600 mg
30	22,5 mL;	22,5 mL	900 mg
40	30 mL;	30 mL	1200 mg
50 y más	37,5 mL;	37,5 mL	1500 mg

La seguridad de administrar nuevamente la dosis de azitromicina en pacientes pediátricos quienes vomitan después de recibir 30 mg/kg como dosis única no ha sido establecida. En estudios clínicos que involucraron 487

pacientes con otitis media aguda que recibieron una dosis única de 30 mg/kg de azitromicina, a 8 pacientes quienes vomitaron dentro de los 30 minutos de la dosificación se les administró nuevamente la misma dosis total.

Faringitis/Amigdalitis: La dosis recomendada de ZITROMAX para niños con faringitis/amigdalitis es 12 mg/kg una vez al día por 5 días. (Ver cuadro abajo.)

GUÍA DE DOSIS PEDIÁTRICA PARA FARINGITIS/AMIGDALITIS
(Edad 2 años y mayores, *[ver Uso en Poblaciones Específicas (11.3)]*)
Basado en Peso Corporal

FARINGITIS/AMIGDALITIS: (Régimen de 5 Días)			
Posologías Calculadas en 12 mg/kg/día por 5 días.			
Peso Kg	**200 mg/5 mL Día 1-5**	**Total mL por Tiempo de Tratamiento**	**Total mg por Tiempo de Tratamiento**
8	2,5 mL;	12,5 mL	500 mg
17	5 mL;	25 mL	1000 mg
25	7,5 mL;	37,5 mL	1500 mg
33	10 mL;	50 mL	2000 mg
40	12,5 mL;	62,5 mL	2500 mg

Instrucciones de constitución para ZITROMAX 200 mg/5 mL polvo para suspensión oral, frascos de 300, 600, 900, 1200 mg. La tabla abajo indica el volumen de agua a ser usado para la reconstitución:

Cantidad de agua a ser adicionada	**Volumen total después de la reconstitución (contenido de azitromicina)**	**Concentración de azitromicina después de la reconstitución**
9 mL (300 mg)	15 mL (300 mg)	100 mg/5 mL
9 mL (600 mg)	15 mL (600 mg)	200 mg/5 mL
12 mL (900 mg)	22,5 mL (900 mg)	200 mg/5 mL
15 mL (1200 mg)	30 mL (1200 mg)	200 mg/5 mL

Agitar bien antes de cada uso. Los frascos de mayor capacidad proporcionan espacio para agitación. Manténgalos herméticamente cerrados.

Una vez reconstituido el polvo, el producto se conserva por 5 días a temperatura menor a 30 °C. Deseche después de finalizar todas las dosis.

7. CONTRAINDICACIONES

7.1 Hipersensibilidad
ZITROMAX está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina, cualquier medicamento macrólido o cetólido.

7.2 Disfunción Hepática
ZITROMAX está contraindicado en pacientes con antecedentes de ictericia colestásica/disfunción hepática asociada con el uso previo de la azitromicina.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

8.1 Hipersensibilidad
Reacciones alérgicas serias, incluyendo angioedema, anafilaxia, y reacciones dermatológicas incluyendo Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se han reportado en pacientes en terapia con azitromicina *[ver Contraindicaciones (7.1)]*.

Se han reportado muertes. Se han reportado también casos de Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). A pesar del tratamiento sintomático inicialmente exitoso de los síntomas alérgicos, cuando se discontinuó la terapia sintomática, los síntomas alérgicos reaparecieron tan pronto después de eso en algunos pacientes sin exposición adicional a azitromicina. Estos pacientes requirieron periodos prolongados de observación y tratamiento sintomático. La relación de estos episodios a la vida media tisular larga de azitromicina y exposición prolongada subsecuente al antígeno es desconocida actualmente.

Si ocurre una reacción alérgica, el medicamento debe ser suspendido y debe instituirse una terapia apropiada. Los médicos deben estar conscientes de que puede ocurrir reaparición de síntomas alérgicos cuando se ha suspendido la terapia sintomática.

8.2 Hepatotoxicidad
Se ha informado función anormal del hígado, hepatitis, ictericia colestásica, necrosis e insuficiencia hepáticas, algunos de los cuales han dado como resultado la muerte. Suspender la azitromicina inmediatamente si se presentan signos y síntomas de la hepatitis.

8.3 Estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPHI)
Después de la administración de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta los 42 días de vida), se ha informado estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPHI). Se debe notificar a los padres y cuidadores que contacten a su médico si se producen vómitos o irritabilidad por la alimentación.

8.4 Prolongación del QT
Durante el tratamiento con macrólidos, incluido azitromicina, se produce una prolongación de la repolarización cardíaca y la prolongación del intervalo QT, constituyendo en un riesgo para desarrollar arritmia cardíaca y torsades de pointes. Se han reportado espontáneamente casos de torsades de pointes durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con azitromicina. Los proveedores deben considerar el riesgo de la prolongación del QT, que puede ser fatal, al sopesar los riesgos y beneficios de la azitromicina, y deberá tenerse precauciones cuando se trate a los grupos de riesgo que incluyen:

- Pacientes con prolongación del intervalo QT documentada o congénita, antecedentes de torsades de pointes, síndrome de QT largo congénito, bradiarritmias o insuficiencia cardíaca descompensada.
- Pacientes con afecciones proarrítmicas en curso como hipopotasemia o hipomagnesemia no corregida, bradicardia clínicamente significativa, y
- Pacientes que actualmente están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT, tales como agentes antiarrítmicos de Clase IA (quinidina, procainamida) o Clase III (dofetilida, amiodarona, sotalol).

Los pacientes ancianos y con enfermedad cardíaca pueden ser más susceptibles a los efectos de los medicamentos antiarrítmicos en el intervalo QT.

8.5 Muerte cardiovascular
Algunos estudios observacionales han demostrado un riesgo potencial a corto plazo de aproximadamente dos veces mayor de muerte cardiovascular aguda en adultos expuestos a azitromicina en comparación con otros fármacos antibacterianos, incluida la amoxicilina. La mortalidad cardiovascular a los cinco días observada en estos estudios osciló entre 20 y 400 por millón de ciclos de tratamiento con azitromicina. Se observó que este riesgo potencial es mayor durante los primeros cinco días de uso de azitromicina y no parece estar limitado a aquellos pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Los datos de estos estudios observacionales son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre la muerte cardiovascular aguda y el uso de azitromicina. Considere equilibrar este riesgo potencial con los beneficios del tratamiento al recetar ZITROMAX.

8.6 Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD)
Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ZITROMAX, y puede fluctuar en severidad desde diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y lleva a un sobrecrecimiento de *C. difficile.*

C. difficile produce toxinas A y B lo cual contribuye al desarrollo de DACD. Cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan el aumento de morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a

terapia antibacteriana y pueden requerir colectomía. DACD debe ser considerado en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica debido a que se ha reportado que DACD se produce más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos

Si se sospecha o confirma DACD, puede ser necesario suspender el tratamiento antibiótico en curso, no dirigido contra *C. difficile*. Se deberá instituir administración apropiada de fluidos y electrolitos, suplementación proteica, tratamiento antibiótico de *C. difficile*, y evaluación quirúrgica, como sea clínicamente indicado.

8.7 Exacerbación de Miastenia Gravis
Se ha informado exacerbación de los síntomas de miastenia gravis y nuevo inicio de síndrome miasténico en pacientes recibiendo terapia con azitromicina.

8.8 Uso en Infecciones de Transmisión Sexual
No debe confiarse en ZITROMAX, a la dosis recomendada, para tratar sífilis. Los agentes antibacterianos usados para tratar uretritis no gonocócica pueden enmascarar o demorar los síntomas de incubación de sífilis. Todos los pacientes con uretritis o cervicitis trasmitida sexualmente deben tener una prueba serológica para sífilis y análisis apropiados para gonorrea realizados al tiempo del diagnóstico. Se debe iniciar terapia antibacteriana apropiada y se deben realizar pruebas de seguimiento para estas enfermedades si la infección es confirmada.

8.9 Desarrollo de Bacterias Resistentes al Medicamento
Prescribir ZITROMAX en la ausencia de una infección bacteriana probada o fuertemente sospechada, es improbable que proporcione beneficio al paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

9. REACCIONES ADVERSAS

Recurrir al médico o químico farmacéutico ante cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el presente inserto.

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del inserto:

- Hipersensibilidad *[ver Advertencias y Precauciones (8.1)]*.
- Hepatotoxicidad *[ver Advertencias y Precauciones (8.2)]*.
- Estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPHI) *[ver Advertencias y Precauciones (8.3)]*.
- Prolongación del intervalo QT *[ver Advertencias y Precauciones (8.4)]*.
- Muerte cardiovascular *[ver Advertencias y Precauciones (8.5)]*.
- Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) *[ver Advertencias y Precauciones (8.6)]*.
- Exacerbación de Miastenia Gravis *[ver Advertencias y Precauciones (8.7)]*.

9.1 Experiencia en Estudios Clínicos
Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente, las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En estudios clínicos, la mayoría de los efectos secundarios reportados fueron leves a moderadas en severidad y fueron reversibles con la suspensión del medicamento. Las reacciones adversas potencialmente graves de angioedema e ictericia colestática fueron reportadas. Aproximadamente 0,7% de los pacientes (pacientes adultos y pediátricos) de estudios clínicos de dosis múltiples de 5 días suspendieron la terapia de ZITROMAX (azitromicina) debido a las reacciones adversas relacionadas al tratamiento. En adultos que recibían 500 mg/día por 3 días, la tasa de suspensión debido a las reacciones adversas relacionadas al tratamiento fue de 0,6%. En estudios clínicos en pacientes pediátricos que recibían 30 mg/kg, como una dosis única o sobre 3 días, la suspensión de los estudios debido a reacciones adversas relacionadas al tratamiento fue de aproximadamente 1%. La mayoría de las reacciones adversas que llevaron a la suspensión fueron relacionadas al tracto gastrointestinal, p. ej., náuseas, vómito, diarrea, o dolor abdominal.

Adultos

Regímenes de dosis múltiples*:* En general, las reacciones adversas más comunes relacionadas al tratamiento en pacientes adultos recibiendo regímenes de dosis múltiples de ZITROMAX fueron relacionadas al sistema gastrointestinal con diarrea/heces sueltas (de 4 a 5%), náusea (3%) y dolor abdominal (de 2 a 3%) que son las más frecuentemente reportadas.

Ninguna otra reacción adversa ocurrió en pacientes en los regímenes de dosis múltiples de ZITROMAX con una frecuencia mayor que 1%. Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de 1% o menor incluyeron lo siguiente:

Cardiovascular: Palpitaciones, dolor torácico.
Gastrointestinal: Dispepsia, flatulencia, vómitos, melena e ictericia colestática.
Genitourinario: Moniliasis, vaginitis y nefritis.
Sistema Nervioso: Mareos, dolor de cabeza, vértigo y somnolencia.
General: Fatiga.
Alérgico: Erupción, prurito, fotosensibilidad y angioedema.

Régimen de dosis única de 1 gramo*:*
En general, las reacciones adversas más comunes en pacientes que recibieron un régimen de dosis única de 1 gramo de ZITROMAX fueron relacionados al sistema gastrointestinal y fueron más frecuentemente reportadas que en pacientes recibiendo el régimen de dosis múltiple.

Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes en el régimen de dosificación única de 1 gramo de ZITROMAX con una frecuencia de 1% o mayor incluyeron diarrea/heces sueltas (7%), náuseas (5%), dolor abdominal (5%), vómitos (2%), dispepsia (1%) y vaginitis (1%).

Régimen de dosis única de 2 gramos:
En general, las reacciones adversas más comunes en pacientes que recibieron un régimen de dosis única de 2 gramos de ZITROMAX fueron relacionadas al sistema gastrointestinal. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes en este estudio con una frecuencia de 1% o mayor incluyeron náuseas (18%), diarrea/heces sueltas (14%), vómito (7%), dolor abdominal (7%), vaginitis (2%), dispepsia (1%) y mareos (1%). La mayoría de estas dolencias fueron leves en naturaleza.

Pacientes Pediátricos
Régimen de dosis Única y Múltiple*:* Los tipos de reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron comparables a aquellos vistos en adultos, con tasas de incidencia diferentes para los regímenes de dosificaciones recomendados en pacientes pediátricos.

Otitis Media Aguda: Para el régimen de dosificación total recomendado de 30 mg/kg, las reacciones adversas más frecuentes (≥1%) atribuidas al tratamiento fueron diarrea, dolor abdominal, vómito, náuseas y erupción *[ver Dosis y Administración (6)]*.

La incidencia, basada en el régimen de dosificación, es descrita en la tabla a continuación:

Régimen de Dosificación	**Diarrea %**	**Dolor Abdominal %**	**Vómito %**	**Náuseas %**	**Erupción %**
1 día	4,3%	1,4%	4,9%	1,0%	1,0%
3 días	2,6%	1,7%	2,3%	0,4%	0,6%
5 días	1,8%	1,2%	1,1%	0,5%	0,4%

Neumonía Adquirida en la Comunidad: Para el régimen de dosificación recomendado de 10 mg/kg en el Día 1 seguido por 5 mg/kg en los Días 2-5, las reacciones adversas más frecuentes atribuidas al tratamiento fueron diarrea/heces sueltas, dolor abdominal, vómito, náuseas y erupción cutánea.

La incidencia es descrita en la tabla a continuación:

Régimen de Dosificación	**Diarrea/heces sueltas %**	**Dolor Abdominal %**	**Vómito %**	**Náuseas %**	**Erupción %**
5 días	5,8%	1,9%	1,9%	1,9%	1,6%

Faringitis/Amigdalitis: Para el régimen de dosis recomendado de 12 mg/kg en los Días 1-5, las reacciones adversas más frecuentes atribuidas al tratamiento fueron diarrea, vómito, dolor abdominal, náuseas y dolor de cabeza.

La incidencia es descrita en la tabla a continuación:

Régimen de Dosificación	**Diarrea %**	**Dolor Abdominal %**	**Vómito %**	**Náuseas %**	**Erupción %**	**Dolor de cabeza %**
5 días	5,4%	3,4%	5,6%	1,8%	0,7%	1,1%

Con ninguno de los regímenes de tratamiento se produjo ninguna otra reacción adversa en pacientes pediátricos tratados con ZITROMAX con una frecuencia mayor que 1%. Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de 1% o menos incluyeron lo siguiente:

Cardiovascular: Dolor torácico.
Gastrointestinal: Dispepsia, estreñimiento, anorexia, enteritis, flatulencia, gastritis, ictericia, heces sueltas y moniliasis oral.
Hematológico y Linfático: Anemia y leucopenia.
Sistema Nervioso: Dolor de cabeza (dosificación de otitis media), hiperquinesia, mareos, agitación, nerviosismo e insomnio.
General: Fiebre, edema facial, fatiga, infección fúngica, malestar y dolor.
Alérgica: Erupción y reacción alérgica.
Respiratoria: Tos, faringitis, efusión pleural y rinitis.
Piel y Anexos: Eczema, dermatitis fúngica, prurito, sudoración, urticaria y erupción vesiculobulosa.
Sentidos especiales: Conjuntivitis.

9.2 Experiencia Poscomercialización:
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de azitromicina post autorización. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño no determinado, no es siempre posible estimar con exactitud su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Reacciones adversas reportadas con azitromicina durante el periodo de poscomercialización en pacientes adultos y/o pediátricos para lo cual una relación causal podría no ser establecida incluyen:

Alérgica: Artralgia, edema, urticaria y angioedema.
Cardiovascular: Arritmias incluyendo taquicardia ventricular e hipotensión. Ha habido reportes de prolongación QT, *torsades de pointes* y muerte cardiovascular.
Gastrointestinal: Anorexia, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, vómito/diarrea, colitis pseudomembranosa, pancreatitis, candidiasis oral, estenosis pilórica y reportes de decoloración de la lengua.
General: Astenia, parestesia, fatiga, malestar y anafilaxia.
Genitourinario: Nefritis intersticial, falla renal aguda y vaginitis.
Hematopoyético: Trombocitopenia.
Hígado/Biliar: Función anormal del hígado, hepatitis, ictericia colestática, necrosis e insuficiencia hepáticas *[ver Advertencias y Precauciones (8.2)]*.
Sistema Nervioso: Convulsiones, mareos/vértigo, dolor de cabeza, somnolencia, hiperactividad, nerviosismo, agitación y síncope.
Psiquiátrico: Reacción agresiva y ansiedad.
Piel/Anexos: Prurito, serias reacciones en la piel incluyendo eritema multiforme, PEGA, Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y DRESS.
Sentidos especiales: Alteración auditiva incluyendo pérdida de la audición, sordera y/o acúfenos y reportes de alteración y/o pérdida del sabor/olor.

9.3 Anormalidades de Laboratorio:
Adultos:

Anormalidades clínicamente significantes (independientemente de la relación con el medicamento) ocurridas durante los estudios clínicos fueron reportadas como sigue: con una incidencia mayor del 1%: disminución de la hemoglobina, hematocrito, linfocitos, neutrófilos y glucosa en sangre; elevación de la creatinfosfoquinasa sérica, potasio, ALT, GGT, AST, BUN, creatinina, glucosa en sangre, recuento de plaquetas, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos; con una incidencia menor que el 1%: leucopenia, neutropenia, disminución del sodio, potasio, recuento de plaquetas, elevación de monocitos, basófilos, bicarbonato, fosfatasa alcalina sérica, bilirrubina, LDH y fosfato. La mayoría de los sujetos con creatinina sérica elevada también tuvieron valores anormales al inicio del estudio. Cuando se proporcionó seguimiento, los cambios en las pruebas de laboratorio parecieron ser reversibles.

En estudios clínicos de dosis múltiples que involucraron más de 5000 pacientes, cuatro pacientes suspendieron la terapia debido a anormalidades de las enzimas hepáticas relacionadas al tratamiento y uno debido a una anormalidad en la función renal.

Pacientes Pediátricos:
Regímenes de Uno, Tres y Cinco Días
Datos de laboratorio recolectados de estudios clínicos comparativos empleando dos regímenes de 3 días (30 mg/kg o 60 mg/kg en dosis divididas en 3 días), o dos regímenes de 5 días (30 mg/kg o 60 mg/kg en dosis divididas en 5 días) fueron similares para regímenes de azitromicina y todos los comparadores combinados, con anormalidades de laboratorio clínicamente más significantes ocurriendo en incidencias de 1% a 5%. Los datos de laboratorio para pacientes que recibieron 30 mg/kg como dosis única fueron recolectados en un solo centro de estudios. En dicho estudio, un recuento de neutrófilos absoluto entre 500-1500 células/mm^3 fue observado en 10/64 pacientes que recibieron 30 mg/kg como dosis única, 9/62 pacientes que recibieron 30 mg/kg dado en 3 días, y 8/63 pacientes comparadores. Ningún paciente tuvo un recuento de neutrófilos absoluto <500 células/mm^3.

En estudios clínicos de dosis múltiples que involucraron a aproximadamente 4700 pacientes pediátricos, ningún paciente discontinuó la terapia debido a anormalidades de laboratorio relacionadas al tratamiento.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

10.1 Nelfinavir
La coadministración de nelfinavir en estado estable con una dosis oral única de azitromicina dio como resultado un incremento de la concentración de azitromicina en suero. Aunque no se recomienda un ajuste de dosis de azitromicina cuando se administra en combinación con nelfinavir, se justifica un monitoreo estrecho para las reacciones adversas conocidas de azitromicina, tales como anormalidades enzimáticas del hígado y deterioro de la audición *[ver Reacciones Adversas (9)]*.

10.2 Warfarina
Los reportes espontáneos poscomercialización sugieren que la administración concomitante de azitromicina puede potenciar los efectos de anticoagulantes orales como la warfarina, aunque el tiempo de protrombina no se vio afectado en el estudio de interacciones medicamentosas dedicado a azitromicina y warfarina. Los tiempos de protrombina deben ser monitoreados cuidadosamente mientras los pacientes están recibiendo azitromicina y anticoagulantes orales concomitantes.

10.3 Interacción Medicamentosa Potencial con Macrólidos
No se han reportado interacciones con digoxina, colchicina o fenitoína en estudios clínicos con azitromicina. No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa para evaluar la interacción medicamentosa potencial. No obstante, se han observado interacciones medicamentosas con otros productos macrólidos. Hasta que se desarrollen más datos en lo que respecta a las interacciones medicamentosas cuando se utilizan digoxina, colchicina o fenitoína con azitromicina, se aconseja un monitoreo cuidadoso de los pacientes.

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo
Resumen del Riesgo
Los datos disponibles de la literatura publicada y la experiencia posterior a la comercialización durante varias décadas con el uso de azitromicina en mujeres embarazadas no han identificado ningún riesgo de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos para la madre o el feto, asociado al medicamento

(*ver Datos*). Los estudios de toxicidad del desarrollo en ratas, ratones y conejos con azitromicina no mostraron malformaciones fetales inducidas por fármacos en dosis de hasta 4 (ratas), 2 (ratones) y 2 (conejos) veces una dosis diaria para humanos adultos de 500 mg en función del área de la superficie corporal. Se observó una disminución de la viabilidad y un desarrollo retardado en las crías de ratas preñadas a las que se administró azitromicina desde el día 6 de la preñez hasta el destete a una dosis equivalente a 4 veces la dosis diaria de 500 mg en adultos en función del área de la superficie corporal *(ver Datos)*.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos estimado para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, aborto y otros resultados adversos. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en humanos

Los datos disponibles de estudios observacionales, de series de casos y de informes de casos publicados durante varias décadas no sugieren un mayor riesgo de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales relacionado al uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Las limitaciones de estos datos incluyen la falta de aleatorización y la incapacidad para controlar los factores de confusión, como la enfermedad materna subyacente y el uso de medicamentos concomitantes por parte de la madre.

Datos en animales

La azitromicina administrada durante el período de organogénesis no produjo malformaciones fetales en ratas y ratones a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (moderadamente tóxico para la madre). Esta dosis es de aproximadamente 4 (ratas) y 2 (ratones) veces una dosis diaria de 500 mg en humanos adultos con base en la superficie corporal. En conejos a los que se administró azitromicina en dosis vía oral de 10, 20 y 40 mg/kg/día durante la organogénesis, se observó una reducción del peso corporal y del consumo de alimentos de la madre en todos los grupos; no hubo evidencia de fetotoxicidad o teratogenicidad a estas dosis, estimando que la más alta en el estudio es 2 veces una dosis diaria en adultos humanos de 500 mg según el área de superficie corporal.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal, se administró azitromicina por vía oral a ratas preñadas desde el día 6 del embarazo hasta el destete a dosis de 50 o 200 mg/kg/día. Se observó toxicidad materna (consumo reducido de alimentos y aumento de peso corporal; aumento del estrés al parto) en la dosis más alta. Los efectos en la descendencia se observaron a 200 mg/kg/día durante el período de desarrollo postnatal (disminución de la viabilidad, retraso en la aparición de los indicadores de desarrollo). Estos efectos no se observaron en un estudio de desarrollo pre y postnatal de ratas cuando se administraron oralmente hasta 200 mg/kg/día de azitromicina a partir del día 15 del embarazo hasta el destete.

11.2 Madres en Periodo de Lactancia

Resumen del Riesgo

La azitromicina está presente en la leche humana *(ver Datos)*. Se han notificado reacciones adversas no graves en lactantes amamantados después de la administración materna de azitromicina *(ver Consideraciones clínicas)*. No hay información disponible sobre los efectos de la azitromicina en la producción de leche. Los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre por ZITROMAX y cualquier efecto adverso potencial sobre el niño en lactancia por ZITROMAX o por la condición materna subyacente.

Consideraciones clínicas

Aconseje a las mujeres que vigilen al bebé amamantado para ver si tiene diarrea, vómitos o erupción.

Datos

Las concentraciones de azitromicina en la leche materna se midieron en 20 mujeres después de recibir una dosis oral única de 2 g de azitromicina durante el trabajo de parto. Las muestras de leche materna recogidas en los días 3 y 6 después del parto, así como 2 y 4 semanas después del parto revelaron la presencia de azitromicina en la leche materna hasta 4 semanas después de la administración. En otro estudio, se administró una dosis única de azitromicina 500 mg por vía intravenosa a 8 mujeres antes de la incisión para la cesárea. Las muestras de leche

materna (calostro) obtenidas entre 12 y 48 horas después de la administración revelaron que la azitromicina persistió en la leche materna hasta 48 horas.

11.3 Uso Pediátrico
[ver Farmacología Clínica (13.3), Indicaciones y Uso (5.2), y *Dosis y Administración (6.2)]*.

La seguridad y efectividad en el tratamiento de pacientes pediátricos con otitis media aguda, sinusitis bacteriana aguda y neumonía adquirida en la comunidad por debajo de los 6 meses no han sido establecidas. El uso de ZITROMAX para el tratamiento de sinusitis bacteriana aguda y neumonía adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos (6 meses o mayores) es respaldado por ensayos adecuados y bien controlados en adultos.

Faringitis/Amigdalitis: La seguridad y efectividad en el tratamiento de pacientes pediátricos con faringitis/amigdalitis menores de 2 años no han sido establecidas.

11.4 Uso Geriátrico
En estudios clínicos de dosis múltiples de azitromicina oral, el 9% de los pacientes fueron al menos de 65 años (458/4949) y el 3% de pacientes (144/4949) tuvieron al menos 75 años. Ninguna diferencia general en seguridad o efectividad fue observada entre estos sujetos y sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en respuesta entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes, pero la sensibilidad mayor de algunos individuos más viejos no puede ser excluida.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles al desarrollo de arritmia de torsades de pointes que los pacientes más jóvenes *[ver Advertencias y Precauciones (8.4)]*.

12. SOBREDOSIS

Las reacciones adversas experimentadas con dosis más altas que las recomendadas fueron similares a aquellas observadas en dosis normales particularmente náuseas, diarrea, y vómitos. En el caso de una sobredosis, se recomiendan medidas generales sintomáticas y de apoyo según sean necesarias.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de acción
Azitromicina es un medicamento antibacteriano macrólido *[ver Microbiología (13.4)]*.

13.2 Farmacodinamia
Basándose en modelos animales de infecciones, la actividad antibacteriana de azitromicina parece estar correlacionada con la proporción del área bajo la curva de concentración-tiempo a la concentración inhibitoria mínima (ABC/CIM) para ciertos patógenos (*S. pneumoniae* y *S. aureus*). El parámetro farmacocinético/farmacodinámico principal mejor asociado con la cura clínica y microbiológica no ha sido especificado en ensayos clínicos con azitromicina.

Electrofisiología cardíaca
Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un estudio de asignación aleatoria, controlado con placebo en grupos paralelos en 116 sujetos sanos que recibieron cloroquina (1000 mg) sola o en combinación con azitromicina oral (500 mg, 1000 mg y 1500 mg una vez al día). La coadministración de azitromicina aumentó el intervalo QTc en una forma dependiente de la dosis y de la concentración. En comparación con la cloroquina sola, los aumentos de la media máxima (intervalo de confianza del 95% superior) del QTcF fueron de 5 (10) ms, 7 (12) ms y 9 (14) ms con la coadministración de 500 mg, 1000 mg y 1500 mg de azitromicina, respectivamente.

13.3 Farmacocinética
Después de la administración oral de una dosis única de 500 mg (dos tabletas de 250 mg) a 36 varones voluntarios sanos en ayunas, los parámetros farmacocinéticos promedio (SD) fueron ABC_{0-72} = 4,3 (1,2) mcg.h/mL; $C_{máx}$ = 0,5 (0,2) mcg/mL; $T_{máx}$ = 2,2 (0,9) horas. Dos tabletas de azitromicina de 250 mg son bioequivalentes a una única tableta de 500 mg.

En un estudio cruzado de dos vías, 12 voluntarios adultos sanos (6 masculinos, 6 femeninos) recibieron 1500 mg de azitromicina administrados en dosis diarias únicas en el curso de 5 días (dos tabletas de 250 mg el día 1, seguido por una tableta de 250 mg los días 2-5) o 3 días (500 mg por día durante los días 1-3). Debido a muestras de suero limitadas el día 2 (régimen de 3 días) y los días 2 a 4 (régimen de 5 días), el perfil concentración-tiempo del suero de cada sujeto fue encajado en un modelo de 3 compartimentos y el $ABC_{0-\infty}$ para el perfil de las concentraciones ajustadas fue comparable entre los regímenes de 5 días y 3 días.

	Régimen de 3 Días		**Régimen de 5 Días**	
Parámetro Farmacocinético [media (SD)]	**Día 1**	**Día 3**	**Día 1**	**Día 5**
$C_{máx}$ (suero, mcg/mL)	0,44 (0,22)	0,54 (0,25)	0,43 (0,20)	0,24 (0,06)
$ABC_{0-\infty}$ sérica (mcg·h/mL)	17,4 (6,2)*		14,9 (3,1)*	
$T_{1/2}$ sérico	71,8 hr		68,9 hr	

*ABC total para los regímenes completos de 3 días y 5 días.

Absorción
La biodisponibilidad absoluta de azitromicina 250 mg cápsulas es 38%.

En un estudio cruzado de dos vías en el cual 12 sujetos sanos recibieron una dosis única de 500 mg de azitromicina (dos tabletas de 250 mg) con o sin una comida alta en grasa, se demostró que la comida incrementó la $C_{máx}$ por 23% pero no tuvo efecto sobre el ABC.

Cuando la suspensión oral de azitromicina fue administrada con alimento a 28 sujetos varones sanos adultos, la $C_{máx}$ aumentó por 56% y el ABC permaneció sin cambio.

Distribución
La unión de azitromicina a la proteína sérica es variable en el rango de concentración que se aproxima a la exposición humana, disminuyendo desde 51% a 0,02 mcg/mL hasta 7% a 2 mcg/mL.

La actividad antibacteriana de azitromicina se relaciona con el pH y parece ser reducida con la disminución del pH. Sin embargo, la distribución extensiva del medicamento a los tejidos puede ser relevante para la actividad clínica.

La azitromicina ha demostrado que penetra los tejidos humanos, entre ellos piel, pulmón, amígdalas y cérvix. La distribución extensiva en tejidos fue confirmada por el examen de tejidos y fluidos adicionales (hueso, líquido de la eyaculación, próstata, ovario, útero, trompas, estómago, hígado y vesícula biliar). Como no hay datos de estudios adecuados y bien controlados del tratamiento de infecciones con azitromicina en estos sitios adicionales del cuerpo, se desconoce la importancia clínica de estos datos de concentración en tejidos.

Después de un régimen de 500 mg en el primer día y 250 mg diarios por 4 días, se notaron muy bajas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (menos de 0,01 mcg/mL) en presencia de meninges no inflamadas.

Metabolismo
Estudios *in vitro* e *in vivo* para evaluar el metabolismo de azitromicina no han sido llevados a cabo.

Eliminación
Las concentraciones plasmáticas de azitromicina después de una dosis única oral e IV de 500 mg descendieron en un patrón polifásico que dio como resultado una depuración plasmática aparente media de 630 mL/min y vida media de eliminación terminal de 68 h. Se piensa que la vida media terminal prolongada se debe a una captación extensiva y liberación posterior del medicamento desde los tejidos. La excreción biliar de azitromicina, predominantemente como medicamento sin alterar, es una vía importante de eliminación. En el curso de una semana, aproximadamente 6% de la dosis administrada aparece como medicamento sin alterar en la orina.

Poblaciones Específicas

Pacientes con Insuficiencia Renal

La farmacocinética de azitromicina fue investigada en 42 adultos (21 a 85 años) con grados variados de insuficiencia renal. Después de la administración oral de una dosis única de 1,0 g de azitromicina (4 cápsulas x 250 mg), la media de $C_{máx}$ y ABC_{0-120} aumentó en 5,1% y 4,2%, respectivamente, en sujetos con deterioro renal leve a moderado (TFG 10 a 80 mL/min) comparado con sujetos con función renal normal (TFG>80 mL/min). La media de $C_{máx}$ y ABC_{0-120} aumentó 61% y 35%, respectivamente, en sujetos con deterioro renal severo (TFG<10 mL/min) comparado con sujetos con función renal normal (TFG>80 mL/min).

Pacientes con Insuficiencia Hepática
La farmacocinética de azitromicina en sujetos con insuficiencia hepática no ha sido establecida.

Pacientes Masculinos y Femeninos
No hay diferencias significativas en la disposición de azitromicina entre sujetos masculinos y femeninos. No se recomienda ningún ajuste de dosis basado en el género.

Pacientes Geriátricos
Los parámetros farmacocinéticos en voluntarios mayores (de 65 a 85 años) fueron similares a aquellos en adultos jóvenes (de 18 a 40 años) para el régimen terapéutico de 5 días. No parece ser necesario el ajuste de dosis para pacientes mayores con función renal y hepática normales, que reciben tratamiento con este régimen de dosis *[ver Uso Geriátrico (11.4)]*.

Pacientes Pediátricos
En dos estudios clínicos, la azitromicina para suspensión oral fue dosificada a 10 mg/kg el día 1, seguido por 5 mg/kg desde el día 2 al 5 en dos grupos de pacientes pediátricos (1-5 años y 5-15 años, respectivamente). La media de los parámetros farmacocinéticos en el día 5 fueron $C_{máx}$ = 0,216 mcg/mL, $T_{máx}$=1,9 h y ABC_{0-24}=1,822 mcg•h/mL para el grupo de 1 a 5 años y fueron $C_{máx}$ = 0,383 mcg/mL, $T_{máx}$=2,4 h y ABC_{0-24}=3,109 mcg•h/mL para el grupo de 5 a 15 años.

En otro estudio, 33 pacientes pediátricos recibieron dosis de 12 mg/kg/día (dosis máxima diaria 500 mg) por 5 días, de los cuales 31 pacientes fueron evaluados para farmacocinética de azitromicina después de un desayuno bajo en grasa. En este estudio, las concentraciones de azitromicina fueron determinadas durante un periodo de 24 horas después de la última dosis diaria. Los pacientes que pesaban por encima de 41,7 kg recibieron la dosis diaria adulta máxima de 500 mg. Diecisiete pacientes (pesando 41,7 kg o menos) recibieron una dosis total de 60 mg/kg. La siguiente tabla muestra los datos farmacocinéticos en el subconjunto de pacientes pediátricos que recibieron una dosis total de 60 mg/kg.

Parámetro Farmacocinético [media (SD)]	**Régimen de 5 Días (12 mg/kg por 5 días)**
N	**17**
$C_{máx}$ (mcg/mL)	0,5 (0,4)
$T_{máx}$ (hr)	2,2 (0,8)
ABC_{0-24} (mcg·h/mL)	3,9 (1,9)

La farmacocinética de la dosis única de azitromicina en pacientes pediátricos a los que se les administra dosis de 30 mg/kg no ha sido estudiada *[ver Dosis y Administración (6)]*.

Estudios de Interacción Medicamentosa
Estudios de interacción medicamentosa fueron realizados con azitromicina y otros medicamentos con posibilidad de ser coadministrados. Los efectos de la coadministración de azitromicina en la farmacocinética de otros medicamentos se muestran en la Tabla 1 y los efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de azitromicina se muestran en la Tabla 2.

La coadministración de azitromicina en dosis terapéuticas tuvo un pobre efecto en la farmacocinética de los medicamentos listados en la Tabla 1. No se recomienda ajuste de la dosificación de los medicamentos listados en la Tabla 1 cuando son coadministrados con azitromicina.

La coadministración de azitromicina con efavirenz o fluconazol tuvo un pobre efecto sobre la farmacocinética de azitromicina. Nelfinavir aumento significativamente la $C_{máx}$ y ABC de azitromicina. No se recomienda ajuste de la dosificación de azitromicina cuando se administra con medicamentos listados en la Tabla 2 *[ver Interacciones Medicamentosas (10.3)]*.

Tabla 1. Interacciones Medicamentosas: Parámetros Farmacocinéticos de Medicamentos Coadministrados en Presencia de Azitromicina

Medicamento Coadministrado	Dosis de Medicamento Coadministrado	Dosis de Azitromicina	n	Coeficiente (con/sin azitromicina) de Parámetros Farmacocinéticos Coadministrados (IC del 90%); Sin efecto = 1,00	
				Media de C_{max}	Media de ABC
Atorvastatina	10 mg/día por 8 días	500 mg/día por vía oral en días 6-8	12	0,83 (0,63 a 1,08)	1,01 (0,81 a 1,25)
Carbamazepina	200 mg/día por 2 días, luego 200 mg dos veces al día por 18 días	500 mg/día por vía oral durante los días 16-18	7	0,97 (0,88 a 1,06)	0,96 (0,88 a 1,06)
Cetirizina	20 mg/día por 11 días	500 mg por vía oral en día 7, luego 250 mg/día en los días 8-11	14	1,03 (0,93 a 1,14)	1,02 (0,92 a 1,13)
Didanosina	200 mg por vía oral, dos veces al día, por 21 días	1200 mg/día por vía oral en los días 8-21	6	1,44 (0,85 a 2,43)	1,14 (0,83 a 1,57)
Efavirenz	400 mg/día por 7 días	600 mg por vía oral en el día 7	14	1,04*	0,95*
Fluconazol	200 mg por vía oral dosis única	1200 mg por vía oral dosis única	18	1,04 (0,98 a 1,11)	1,01 (0,97 a 1,05)
Indinavir	800 mg tres veces al día por 5 días	1200 mg por vía oral en el día 5	18	0,96 (0,86 a 1,08)	0,90 (0,81 a 1,00)
Midazolam	15 mg por vía oral, en el día 3	500 mg/día por vía oral por 3 días	12	1,27 (0,89 a 1,81)	1,26 (1,01 a 1,56)
Nelfinavir	750 mg tres veces al día por 11 días	1200 mg por vía oral en el día 9	14	0,90 (0,81 a 1,01)	0,85 (0,78 a 0,93)
Sildenafil	100 mg en los días 1 y 4	500 mg/día por vía oral por 3 días	12	1,16 (0,86 a 1,57)	0,92 (0,75 a 1,12)
Teofilina	4 mg/kg IV en los días 1,11,25	500 mg por vía oral en el día 7, 250 mg/día en los días 8-11	10	1,19 (1,02 a 1,40)	1,02 (0,86 a 1,22)
Teofilina	300 mg por vía oral, dos veces al día por 15 días	500 mg por vía oral en día 6, 250 mg/día en los días 7-10	8	1,09 (0,92 a 1,29)	1,08 (0,89 a 1,31)
Triazolam	0,125 mg en el día 2	500 mg por vía oral en día 1, luego 250 mg/día en el día 2	12	1,06*	1,02*
Trimetoprim/ Sulfametoxazol	160 mg/800 mg/día, por vía oral por 7 días	1200 mg por vía oral en el día 7	12	0,85 (0,75 a 0,97)/ 0,90 (0,78 a 1,03)	0,87 (0,80 a 0,95/ 0,96 (0,88 a 1,03)
Zidovudina	500 mg/día, por vía oral por 21 días	600 mg/día por vía oral por 14 días	5	1,12 (0,42 a 3,02)	0,94 (0,52 a 1,70)
Zidovudina	500 mg/día, por vía oral por 21 días	1200 mg/día por vía oral por 14 días	4	1,31 (0,43 a 3,97)	1,30 (0,69 a 2,43)

*- 90% Intervalo de confianza no reportado.

Tabla 2. Interacciones Medicamentosas: Parámetros Farmacocinéticos para Azitromicina en Presencia de Medicamentos Coadministrados *[ver Interacciones Medicamentosas (10)]*.

Medicamento Coadministrado	**Dosis de Medicamento Coadministrado**	**Dosis de Azitromicina**	**n**	**Coeficiente (con/sin medicamento coadministrado) de Parámetros Farmacocinéticos de Azitromicina (IC 90%); Sin efecto = 1,00**	
				$C_{máx}$ Medio	**ABC Medio**
Efavirenz	400 mg/día por 7 días	600 mg por vía oral en día 7	14	1,22 (1,04 a 1,42)	0,92*
Fluconazol	200 mg, por vía oral, dosis única	1200 mg por vía oral dosis única	18	0,82 (0,66 a 1,02)	1,07 (0,94 a 1,22)
Nelfinavir	750 mg tres veces al día por 11 días	1200 mg por vía oral en día 9	14	2,36 (1,77 a 3,15)	2,12 (1,80 a 2,50)

*-90% Intervalo de confianza no reportado.

13.4 Microbiología

Mecanismo de Acción

La azitromicina actúa uniéndose al ARNr 23S de la subunidad ribosomal 50S de los microorganismos susceptibles que inhiben la síntesis proteínica bacteriana e impiden el ensamblaje de la subunidad ribosomal 50S.

Resistencia

Azitromicina muestra resistencia cruzada con eritromicina. El mecanismo de resistencia a la azitromicina más frecuentemente encontrado es la modificación del objetivo del ARNr 23S, más a menudo por metilación. Las modificaciones ribosómicas pueden determinar la resistencia cruzada a otros macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (fenotipo MLSB).

Actividad antimicrobiana

Se ha demostrado que la azitromicina es activa contra la mayoría de los siguientes microorganismos aislados, tanto *in vitro* como en clínica *[ver Indicaciones y Uso (5)]*.

Bacterias Grampositivas

Staphylococcus aureus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Bacterias Gramnegativas

Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae

Otras Bacterias

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma pneumoniae

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero su importancia clínica es desconocida. Al menos el 90 por ciento de las siguientes bacterias presentan una concentración inhibitoria mínima (CIM) *in vitro* menor o igual que el punto de ruptura susceptible para la azitromicina frente al aislamiento de género o grupo de organismos similares. Sin embargo, la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de infecciones clínicas causadas por estas bacterias no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Bacterias Grampositivas

Estreptococos betahemolíticos (Grupos C, F, G)
Estreptococos grupo Viridans

Bacterias Gramnegativas
Bordetella pertussis
Legionella pneumophila

Bacterias Anaerobias
Prevotella bivia
Especies de *Peptostreptococcus*

Otras Bacterias
Ureaplasma urealyticum

Prueba de Susceptibilidad
Para obtener información específica sobre los criterios interpretativos de la prueba de susceptibilidad y los métodos de prueba asociados y los estándares de control de calidad reconocidos por la FDA para este medicamento, consulte: https://www.fda.gov/STIC.

14. TOXICOLOGIA NO CLINICA

14.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad
No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. La azitromicina no ha demostrado potencial mutagénico en pruebas de laboratorio estándar: análisis de linfoma de ratón, ensayo clastogénico de linfocitos humanos y ensayo clastogénico de médula ósea de ratón. En estudios de fertilidad realizados en ratas macho y hembra, la administración oral de azitromicina durante 64 a 66 días (machos) o 15 días (hembras) antes y durante la cohabitación produjo una disminución en la tasa de embarazos a 20 y 30 mg/kg/día cuando ambos, machos y hembras, fueron tratados con azitromicina. Este efecto mínimo sobre la tasa de embarazo (aproximadamente una reducción del 12% en comparación con los controles concurrentes) no se hizo más pronunciado cuando la dosis se incrementó de 20 a 30 mg/kg/día (aproximadamente de 0,4 a 0,6 veces la dosis diaria para adultos de 500 mg en base a área de la superficie corporal) y no se observó cuando solo se trató un animal en el par apareado. No hubo efectos en ningún otro parámetro reproductivo, y no hubo efectos en la fertilidad a 10 mg/kg/día. La relevancia de estos hallazgos para los pacientes tratados con azitromicina a las dosis y duraciones recomendadas en la información de prescripción es incierta.

14.2 Toxicología y/o Farmacología Animal
Se ha observado fosfolipidosis (acumulación de fosfolípidos intracelulares) en algunos tejidos de ratones, ratas y perros que recibieron dosis múltiples de azitromicina. Se ha demostrado en numerosos sistemas de órganos (p. ej., Ojo, ganglios de la raíz dorsal, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo y/o páncreas) en perros y ratas tratadas con azitromicina en dosis que, expresadas en base al área de superficie corporal, son similares o menores a la dosis recomendada para adultos más alta en humanos. Se ha demostrado que este efecto es reversible después del cese del tratamiento con azitromicina. Sobre la base de los datos farmacocinéticos, se observó fosfolipidosis en ratas (dosis de 50 mg/kg/día) a la concentración plasmática máxima observada de 1.3 mcg/mL (1.6 veces la $C_{máx}$ observada de 0.821 mcg/mL en la dosis de adultos de 2 gramos). De manera similar, se ha demostrado en el perro (dosis de 10 mg/kg/día) a la concentración sérica máxima observada de 1 mcg/mL (1.2 veces la $C_{máx}$ observada de 0.821 mcg/mL a la dosis para adultos de 2 g). También se observó fosfolipidosis en ratas neonatales con dosis de 18 días a 30 mg/kg/día, que es menor que la dosis pediátrica de 60 mg/kg según el área de superficie. No se observó en ratas neonatales tratadas durante 10 días a 40 mg/kg/día con concentraciones séricas máximas medias de 1.86 mcg/mL, aproximadamente 1.5 veces la $C_{máx}$ de 1.27 mcg/mL en la dosis pediátrica. Se ha observado fosfolipidosis en perros neonatales (10 mg/kg/día) a concentraciones máximas medias en sangre total de 3.54 mcg/mL, aproximadamente 3 veces la dosis pediátrica $C_{máx}$. La importancia de estos hallazgos para los animales y para los humanos es desconocida.

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de excipientes
ZITROMAX 200 mg/5 mL Polvo para Suspensión Oral

Fosfato tribásico de sodio anhidro, hidroxipropilcelulosa, goma xantana, esencia de cereza, esencia de plátano, aroma de crema de vainilla 11489 en polvo y sacarosa.

ZITROMAX 500 mg Tableta Recubierta
Almidón pregelatinizado, fosfato dibásico de calcio anhidro, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, opadry II blanco Y-30-18037, agua purificada.

15.2 Incompatibilidades
Ninguna conocida.

15.3 Tiempo de vida útil
No consumir después de la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.

15.4 Precauciones especiales de conservación
ZITROMAX 500 mg Tableta Recubierta
Almacenar a temperatura no mayor de 30 °C.

ZITROMAX 200 mg/5 mL Polvo para Suspensión Oral
Almacenar a temperatura no mayor de 30 °C.
Una vez reconstituido el polvo, el producto se conserva por 5 días a temperatura menor a 30 °C en su envase original.

15.5 Naturaleza y contenido del envase
ZITROMAX 200 mg/5 mL Polvo para Suspensión Oral
Caja de cartón con frasco de polietileno de alta densidad color blanco conteniendo polvo para reconstituir 15 mL, 22,5 mL y 30 mL de suspensión.

Caja de cartón con frasco de polietileno de alta densidad color blanco, con tapa rosca de polipropileno color blanco conteniendo polvo para reconstituir 15 mL y 30 mL de suspensión con 01 tapa medidora de polipropileno para contener 9 mL y 15 mL y 01 jeringa dosificadora x 12 mL de polipropileno/polietileno de baja densidad/polietileno de alta densidad.

ZITROMAX 500 mg Tableta recubierta
Caja de cartón x 1, 2, 3, 4, 6, 9, 21 y 60 tabletas recubiertas en blíster de PVC incoloro – Aluminio plateado (envase burbuja).

15.6. Precauciones especiales de eliminación y manipulación
Sin requisitos específicos.
Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Teléfono: +511-615-2100.

LLD_Per_USPI_LAB-0023-22.0_29Nov2021_v1