



## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**ZITHROMAX<sup>®</sup>**

**Liofilizado para Solución inyectable 500 mg  
(Azitromicina)**

### **1. NOMBRE(S) COMERCIAL(ES) DEL MEDICAMENTO**

ZITHROMAX<sup>®</sup>

### **2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

**Liofilizado para Solución inyectable (IV):** 524,1 mg azitromicina dihidrato equivalente a 500 mg de azitromicina base.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

**Liofilizado para Solución inyectable (IV):** La azitromicina se suministra en una forma liofilizada al vacío en un vial de 10 mL, equivalente a 500 mg de azitromicina para administración IV. Tras la reconstitución, el polvo de azitromicina forma una solución que contiene el equivalente a 100 mg de azitromicina por cada 1 mL.

### **4. CARACTERISTICAS CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicaciones Terapéuticas**

Está indicado para el tratamiento de pacientes con infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos señalados en las siguientes condiciones:

1) Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) debida a *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneumoniae*, en pacientes que requieren terapia intravenosa inicial.

2) Enfermedad inflamatoria pélvica (EPI) debido a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* o *Mycoplasma hominis*, en pacientes que requieren terapia intravenosa inicial. Si se sospecha de un microorganismo anaeróbico o que contribuya a la infección, deberá administrarse un agente con actividad antianaeróbica en combinación con azitromicina inyectable.

#### **4.2 Posología y Método de Administración**

##### **En adultos:**

Para el tratamiento de la NAC causada por los organismos indicados, la dosis recomendada de azitromicina IV es de 500 mg como dosis diaria única por vía IV durante al menos 2 días. La terapia IV debe ir seguida por azitromicina oral en una sola dosis diaria de 500 mg (administrada como 250 mg dos veces al día) para completar un curso de terapia de 7 a 10 días. La definición del

momento oportuno para hacer la conversión a la terapia oral debe quedar a discreción del médico y de conformidad con la respuesta clínica.

Para el tratamiento de la EPI causada por los organismos indicados, la dosis recomendada de azitromicina IV es de 500 mg como dosis única por vía IV durante 1 o 2 días. La terapia intravenosa debe ir seguida de azitromicina por vía oral en dosis única diaria de 250 mg hasta completar un curso de 7 días de terapia. La decisión del momento oportuno para convertir a la terapia oral se hace a discreción del médico y de conformidad con la respuesta clínica. Si se sospecha la presencia de microorganismos anaerobios como contribuyentes a la infección, se puede administrar un agente antimicrobiano en combinación con azitromicina.

#### Administración intravenosa

Tras la reconstitución y la dilución, la vía de administración recomendada para la azitromicina IV es solamente la perfusión IV. **No debe administrarse como bolo IV o como inyección intramuscular** (consulte la sección 4.4 y la sección 6.2). La concentración de perfusión y la velocidad de perfusión para la azitromicina IV deben ser de 1 mg/mL en 3 horas o 2 mg/mL en 1 hora. La perfusión de la dosis IV de 500 mg de azitromicina debe tener una duración mínima de 1 hora.

#### En niños:

No se han establecido la seguridad y la eficacia de azitromicina IV para el tratamiento de infecciones en niños.

#### Poblaciones especiales

##### En los ancianos:

Se utiliza en los ancianos la misma dosificación que en pacientes adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles al desarrollo de arritmia de torsades de pointes que los pacientes jóvenes.

##### En pacientes con deterioro renal:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con GFR 10-80 mL/min. Se debe tener mucha precaución cuando se administra azitromicina a pacientes con GFR < 10 mL/min (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso** y sección 5.2 **Propiedades Farmacocinéticas**).

##### En pacientes con deterioro hepático:

En pacientes con deterioro hepático leve a moderado se puede utilizar la misma dosis que en pacientes con función hepática normal (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**).

### 4.3 **Contraindicaciones**

El uso de este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la azitromicina, eritromicina, cualquier macrólido o antibiótico cetólido, o a cualquier excipiente incluido en la lista de la Sección 6.1 (Lista de Excipientes).

## 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso

### Hipersensibilidad

Al igual que con la eritromicina y otros macrólidos, se han reportado reacciones alérgicas poco frecuentes y graves, incluyendo angioedema y anafilaxis (raramente fatal), reacciones dermatológicas, incluyendo pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) (raramente mortal) y la reacción cutánea por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Algunas de estas reacciones con azitromicina han resultado en síntomas recurrentes y requirieron un período más largo de observación y tratamiento.

Si se produce una reacción alérgica, se debería discontinuar la administración del medicamento e instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deberían ser conscientes de que la reaparición de síntomas alérgicos puede tener lugar aun cuando se descontinúa la terapia sintomática.

### Hepatotoxicidad

Puesto que el hígado es la principal vía de eliminación de la azitromicina, el uso de azitromicina debe asumirse con precaución en pacientes con una enfermedad hepática importante.

Se han informado casos de función hepática anormal, hepatitis, ictericia colestásica, necrosis e insuficiencia hepática, algunos de los cuales resultaron en la muerte. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza de la vida. Debe realizarse un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.

Descontinuar la azitromicina inmediatamente si aparecen signos o síntomas de hepatitis.

### Derivados de ergot

En pacientes que reciben derivados del ergot, ha sobrevenido ergotismo debido a la administración concomitante de algunos antibióticos macrólidos. No existen datos relacionados con la posibilidad de una interacción entre ergot y azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad teórica de ergotismo, no se debería administrar en forma concomitante azitromicina y derivados del ergot.

### Sobreinfección

Como con cualquier preparación antibiótica, se recomienda la observación en busca de signos de sobreinfección con organismos no susceptibles, incluyendo hongos.

### Diarrea asociada con *Clostridium difficile*

Se ha informado sobre diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la azitromicina, y puede variar en severidad desde una diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que lleva a un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

*C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas productoras de hipertoxinas de *C. difficile* causan aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. DACD se debe considerar en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de

antibióticos. Se requiere un historial médico cuidadoso, ya que se ha informado la aparición de DACD más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

### **Deterioro renal**

En pacientes con GRF < 10 mL/min se observó un 33% de incremento en la exposición sistémica a azitromicina (ver sección 5.2 **Propiedades Farmacocinéticas**).

Se han reportado casos de torsades de pointes durante la vigilancia poscomercialización en pacientes que reciben azitromicina, como así también con otros antibióticos del tipo macrólido. Un estudio reciente sugiere un mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares en personas tratadas con azitromicina en comparación con pacientes tratados con otros antibióticos.

Dado que los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados a los medicamentos, se debe tener especial cuidado en evaluar el conjunto de sus prescripciones.

Los profesionales de la salud, especialmente médicos prescriptores, deben estar conscientes del potencial de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas cuando se prescriba, dispense o administre medicamentos antibacterianos, especialmente en pacientes de edad avanzada, polimedicados y/o con patologías cardíacas de base.

### **Prolongación del intervalo QT**

En el tratamiento con macrólidos, incluyendo azitromicina, se ha observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, involucrando un riesgo de arritmia cardíaca y torsades de pointes (ver sección 4.8 **Efectos Indeseables**). Los prescriptores deben considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT, el que puede ser fatal, al evaluar los riesgos y beneficios del uso de azitromicina en los grupos de riesgo que incluyen:

- Pacientes con prolongación QT congénita o documentada.
- Pacientes que actualmente reciben tratamiento con otras sustancias activas que se sabe prolongan el intervalo QT, como los antiarrítmicos de clases IA (quinidina, procainamida) y III (amiodarona, sotalol), agentes antipsicóticos (haloperidol), antidepresivos (amitriptilina), domperidona y fluoroquinolonas.
- Pacientes con trastornos electrolíticos, y afecciones proarrítmicas particularmente en casos de hipopotasemia e hipomagnesemia no corregidas.
- Pacientes con bradicardia clínicamente relevante, arritmia o insuficiencia cardíaca.
- Pacientes de edad avanzada: pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos asociados al medicamento en el intervalo QT.

### **Miastenia gravis**

Se han observado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina.

### **Administración intravenosa**

La azitromicina inyectable debe reconstituirse y diluirse como se indica, y debe administrarse como perfusión IV durante no menos de 60 minutos. **No se debe administrar como bolo IV o como inyección intramuscular** (ver sección 4.2 **Posología y Método de Administración** y sección 6.2 **Incompatibilidades**).

#### 4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

*Antiácidos:* En un estudio farmacocinético en que se investigaron los efectos de la administración simultánea de antiácidos con azitromicina, no se observó efecto sobre la biodisponibilidad total, aunque las concentraciones séricas máximas se redujeron en aproximadamente un 24%. En pacientes que reciben tanto azitromicina como antiácidos, los medicamentos no se deberían tomar de manera simultánea.

*Cetirizina:* En voluntarios sanos, la administración concomitante de un régimen de 5 días de azitromicina con 20 mg de cetirizina en el estado estacionario no produjo interacciones farmacocinéticas ni cambios significativos en el intervalo QT.

*Didanosina (Dideoxiinosina):* La administración concomitante de 1200 mg/día de azitromicina con 400 mg/día de didanosina en seis pacientes VIH positivos no pareció afectar la farmacocinética en el estado estacionario de didanosina en comparación con el placebo.

*Digoxina y colchicina:* Se ha informado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluida la azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, ha resultado en un aumento de los niveles séricos del sustrato de glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran de manera concomitante azitromicina y sustratos de glicoproteína P, como la digoxina, se debería considerar la posibilidad de concentraciones elevadas de digoxina. Es necesario el monitoreo clínico, y posiblemente los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y luego de su discontinuación.

*Derivados del Ergot:* Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y derivados del ergot (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**).

*Zidovudina:* Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tienen poco efecto sobre la farmacocinética plasmática o excreción urinaria de la zidovudina o su metabolito glucurónico. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en las células mononucleares sanguíneas periféricas. Es incierta la importancia clínica de este hallazgo, pero podría ser beneficioso para los pacientes.

La azitromicina no interactúa significativamente con el sistema citocromo P450 hepático. No se cree que experimente interacciones farmacocinéticas medicamentosas como las observadas con eritromicina y otros macrólidos. El uso de azitromicina no produce la inducción del citocromo P450 o inactivación a través del complejo citocromo-metabolito.

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos conocidos que experimentan un importante metabolismo mediado por el citocromo P450.

*Atorvastatina:* La administración concomitante de atorvastatina (10 mg por día) y azitromicina (500 mg por día) no altera las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (sobre la base de un ensayo de inhibición de la HMG CoA reductasa). Sin embargo, se han informado casos poscomercialización en los cuales se presentó rabdomiólisis en pacientes que recibieron azitromicina con estatinas.

*Carbamazepina:* En un estudio farmacocinético de interacción en voluntarios sanos, no se observó un efecto significativo sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina o sus metabolitos activos en pacientes que recibieron concomitantemente azitromicina.

*Cimetidina:* En un estudio farmacocinético que investiga los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada 2 horas antes que azitromicina sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de la farmacocinética de azitromicina.

*Anticoagulantes orales tipo cumarínicos:* En un estudio farmacocinético de interacción, la azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina administrada a voluntarios sanos. Existen informes recibidos en el período posterior a la comercialización, que señalan una anticoagulación potenciada luego de la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínicos. Aunque no se ha establecido una relación causal, se debe tener en cuenta la frecuencia de monitoreo del tiempo de protrombina cuando la azitromicina se utiliza en pacientes que reciben anticoagulantes orales tipo cumarínicos.

*Ciclosporina:* En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina por 3 días y luego se les administró una dosis oral única de 10 mg/kg de ciclosporina, se encontró que la  $C_{máx}$  y la  $ABC_{0-5}$  de la ciclosporina estaban elevadas de manera significativa. Por consiguiente, se debe ser muy cauteloso antes de considerar la administración concomitante de estos medicamentos. Si es necesaria la administración concomitante de estos medicamentos, se deben monitorear los niveles de ciclosporina y ajustar la dosis según corresponda.

*Efavirenz:* La administración concomitante de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz por 7 días no resultó en interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas.

*Fluconazol:* La administración concomitante 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 alteraron por la administración concomitante de fluconazol; sin embargo, se observó una disminución clínicamente insignificante en la  $C_{máx}$  (18%) de la azitromicina.

*Indinavir:* La administración concomitante de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrados tres veces al día por 5 días.

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

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

*Nelfinavir:* La administración concomitante de azitromicina (1200 mg) y nelfinavir en el estado estacionario (750 mg tres veces al día) resultó en concentraciones aumentadas de azitromicina. No se observaron efectos adversos clínicamente significativos y no se requirió efectuar ajustes de la dosis.

*Rifabutina:* La administración concomitante de azitromicina y rifabutina no afectó las concentraciones séricas de ambos medicamentos.

Se observó neutropenia en pacientes que recibieron tratamiento concomitante de azitromicina y rifabutina. Aunque se ha asociado la neutropenia con el uso de rifabutina, no se ha establecido una relación causal de la combinación con azitromicina (ver sección 4.8 **Efectos Indeseables**).

*Sildenafil*: En voluntarios sanos de sexo masculino, no hubo evidencia de un efecto de la azitromicina (500 mg diarios por 3 días) sobre la ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ , del sildenafil o su principal metabolito circulante.

*Terfenadina*: Los estudios farmacocinéticos no han informado evidencia alguna de una interacción entre azitromicina y terfenadina. Se han reportado casos muy poco frecuentes donde la posibilidad de tal interacción no podría ser excluida completamente; sin embargo, no hubo evidencia específica de que tal interacción haya ocurrido.

*Teofilina*: No existe evidencia de una interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administran de manera concomitante azitromicina y teofilina en voluntarios sanos.

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

*Trimetoprima/sulfametoxazol*: La administración concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol DS (160 mg/800 mg) por 7 días con 1200 mg de azitromicina el día 7 no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones máximas, exposición total o excreción urinaria tanto de trimetoprima como sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a aquellas observadas en otros estudios.

## 4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

### Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en animales utilizando dosis en concentraciones hasta moderadamente tóxicas para la madre. En estos estudios, no se encontró evidencia de daño al feto debido a azitromicina. Hay una gran cantidad de datos de estudios observacionales realizados en varios países sobre la exposición a azitromicina durante el embarazo, en comparación con el uso de ningún antibiótico o el uso de otro antibiótico durante el mismo período. Si bien, la mayoría de los estudios no sugieren una asociación con efectos fetales adversos, como malformaciones congénitas mayores o malformaciones cardiovasculares, existe evidencia epidemiológica limitada de un mayor riesgo de aborto espontáneo después de la exposición a la azitromicina al principio del embarazo.

La azitromicina solo debe usarse durante el embarazo si es clínicamente necesario y se espera que el beneficio del tratamiento supere cualquier pequeño aumento de los riesgos que pueda existir.

### Lactancia

La limitada información disponible en la literatura publicada indica que la azitromicina está presente en la leche materna a una dosis diaria mediana estimada más alta 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**

Se observó una reducción en el índice de embarazo después de la administración de azitromicina en estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas. Se desconoce la relevancia de este descubrimiento para los humanos.

### **4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Usar Máquinas**

No existe evidencia que sugiera que la azitromicina puede tener un efecto sobre la capacidad del paciente para conducir u operar maquinarias.

### **4.8 Reacciones adversas**

La azitromicina resulta bien tolerada con una baja incidencia de efectos colaterales.

#### **En estudios clínicos, se han reportado los siguientes efectos indeseables:**

Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático: En estudios clínicos, ocasionalmente se han observado episodios transitorios de neutropenia leve.

Trastornos del Oído y Laberínticos: Se ha reportado deterioro de la audición (incluyendo pérdida auditiva, sordera y/o tinnitus) en algunos pacientes que recibieron azitromicina. Muchos de éstos se han asociado con el uso prolongado o en altas dosis en estudios de investigación. En aquellos casos donde la información de seguimiento estuvo disponible, la mayoría de estos eventos fueron reversibles.

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea, heces blandas, molestias abdominales (dolor/cólicos) y flatulencia.

Trastornos Hepatobiliares: Función hepática anormal.

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo: Reacciones alérgicas incluyendo exantema y angioedema.

Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración: Dolor local e inflamación en el sitio de perfusión.

#### **En la experiencia posterior a la comercialización se han reportado los siguientes efectos indeseables adicionales:**

Infecciones e Infestaciones: Moniliasis y vaginitis.

Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático: Trombocitopenia.

Trastornos del Sistema Inmune: Anafilaxis (raramente fatal) (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**).

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición: Anorexia.

Desórdenes Psiquiátricos: Reacción agresiva, nerviosismo, agitación y ansiedad.

Desórdenes del Sistema Nervioso: Mareo, convulsiones, dolor de cabeza, hiperactividad, hipoestesia, parestesia, somnolencia y síncope. Existen reportes muy poco frecuentes de disgeusia y/o ageusia y pérdida y/o alteración del olfato.

Trastornos del Oído y Laberínticos: Sordera, tinnitus, deterioro de la audición y vértigo.

Trastornos Cardíacos: Se han reportado palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular. Existen informes muy poco frecuentes de prolongación QT y torsades de pointes. (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**).

Trastornos Vasculares: Hipotensión.

Trastornos Gastrointestinales: Vómitos/diarrea (resultando de manera muy poco frecuente en deshidratación), dispepsia, constipación, colitis pseudomembranosa, pancreatitis e informes raros de cambio de color de la lengua.

Trastornos Hepatobiliares: Se han reportado hepatitis e ictericia colestásica, así como casos muy poco frecuentes de necrosis hepática e insuficiencia hepática, las que raramente resultan en muerte. (Ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**).

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo: Reacciones alérgicas incluyendo prurito, exantema, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Se han reportado con muy poca frecuencia graves reacciones adversas cutáneas, incluyendo eritema multiforme, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción cutánea por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: Artralgia.

Trastornos Renales y Urinarios: Nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda.

Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración: Astenia, fatiga y malestar general.

## **4.9 Sobredosis**

Los eventos adversos experimentados en dosis más altas de las recomendadas fueron similares a aquellos observados en dosis normales. En caso de sobredosis, resulta indicado aplicar medidas de apoyo y sintomáticas generales en la medida que se necesiten.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, ATC código J01FA.

#### **Mecanismo de acción**

La azitromicina es el primero de una subclase de antibióticos macrólidos, conocidos como azálidos y es diferente químicamente de la eritromicina. Químicamente deriva de la inserción de un átomo de nitrógeno dentro del anillo lactona de la eritromicina A. El nombre químico de la azitromicina es 9-deoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. El peso molecular es 749,0.

La azitromicina se une al ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50S. Bloquea la síntesis proteica al inhibir el paso de transpeptidación/translocación y por inhibición del ensamblaje de la subunidad ribosomal 50S.

### **Electrofisiología cardiaca:**

La prolongación del intervalo QTc fue estudiado en un ensayo paralelo aleatorizado controlado con placebo en 116 sujetos sanos que recibieron tanto cloroquina sola (1000 mg) o en combinación con azitromicina (500 mg, 1000 mg y 1500 mg una vez al día). La coadministración de azitromicina aumentó el intervalo QTc de una manera dosis y concentración dependiente. En comparación a la cloroquina sola, la media máxima (95% del límite de confianza superior) aumentó el QTcF en 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 Resistencia**

Los dos mecanismos de resistencia a macrólidos más frecuentes, incluyendo la azitromicina, son modificaciones objetivo (con más frecuencia por metilación del ARNr 23S) y eflujo activo. La ocurrencia de estos mecanismos de resistencia varía de especie a especie y, dentro de una misma especie, varía la frecuencia de resistencia por ubicación geográfica.

La modificación ribosómica más importante que determina la unión reducida de macrólidos es la dimetilación postranscripcional (N6) de la adenina en el nucleótido A2058 (sistema de numeración de *Escherichia coli*) del ARNr 23S por metilasas codificadas por genes *erm* (eritromicina ribosoma metilasa). Las modificaciones ribosómicas a menudo determinan la resistencia cruzada (fenotipo MLS<sub>B</sub>) con otras clases de antibióticos, cuyos sitios de unión ribosómicos se superponen con los de los macrólidos: las lincosamidas (incluida la clindamicina), y la estreptogramina B (que incluye, por ejemplo, el componente quinupristina de quinupristina/dalfopristina). Diferentes genes *erm* están presentes en diferentes especies bacterianas, particularmente estreptococos y estafilococos. La susceptibilidad a los macrólidos también se puede ver afectada por los cambios mutacionales menos frecuentes en los nucleótidos A2058 y A2059, y en algunas de las otras posiciones del ARNr 23S, o en las proteínas L4 y L22 de la subunidad grande ribosomal.

Las bombas de eflujo se producen en diversas especies, incluyendo gram-negativos como *Haemophilus influenzae* (donde se puedan determinar intrínsecamente concentraciones inhibitoras mínimas [CIMs] más altas) y estafilococos. En estreptococos y enterococos, por efecto de los genes *mef* (A) se encuentra codificada una bomba de eflujo que reconoce macrólidos de 14 y 15 miembros (lo que incluye a la eritromicina y la azitromicina, respectivamente).

### **Metodología para determinar la susceptibilidad *in vitro* de la bacteria a la azitromicina**

La prueba de susceptibilidad se debe realizar mediante métodos estandarizados de laboratorio, como los descritos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Estos incluyen métodos de dilución (determinación de CIM) y métodos de susceptibilidad en disco. Tanto el CLSI como el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) proporcionan criterios de interpretación para estos métodos.

Sobre la base de diversos estudios, se recomienda que la actividad *in vitro* de azitromicina sea probada a temperatura ambiente para asegurar el pH fisiológico del medio de cultivo. Las tensiones elevadas de CO<sub>2</sub>, como a menudo se usan para estreptococos y anaerobios, y ocasionalmente para otras especies, tienen como resultado una reducción en el pH del medio. Lo anterior tiene un efecto adverso de mayor importancia en la potencia aparente de la azitromicina en comparación con la de otros macrólidos.

La tabla que está a continuación contiene los puntos de corte de susceptibilidad del CLSI, basados en pruebas de microdilución en caldo o dilución en agar con incubación a temperatura ambiente.

### Criterios de interpretación de la susceptibilidad dilución según el CLSI

Organismo	CIM por microdilución en caldo (mg/L)		
	Susceptible	Intermedio	Resistente
Especies de <i>Haemophilus</i>	≤ 4	-	- <sup>b</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 2	-	- <sup>b</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Estreptococo <sup>a</sup>	≤ 0,5	1	≥ 2

<sup>a</sup> Incluye *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus β-hemolítico* y *Streptococcus viridans*.

<sup>b</sup> La actual ausencia de datos sobre cepas resistentes impide definir cualquier categoría aparte de susceptible. Si la CIM del rendimiento de las cepas resulta en una categoría distinta a susceptible, se debe enviar a un laboratorio de referencia para llevar a cabo más pruebas.

Incubación a temperatura ambiente.

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; CIM = Concentración inhibitoria mínima.

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

La susceptibilidad también puede ser determinada mediante el método de difusión en disco. Midiendo los diámetros de la zona de inhibición después de la incubación a temperatura ambiente. Los discos de susceptibilidad contienen 15 µg de azitromicina. En la tabla que está a continuación se mencionan los criterios de interpretación para las zonas de inhibición, establecidos por el CLSI basándose en su correlación con las categorías de susceptibilidad de CIM.

### Criterios de interpretación de la zona del disco según el CLSI

Organismo	Diámetro de la zona de inhibición del disco (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
Estreptococo <sup>a</sup>	≥ 18	14 - 17	≤ 13

<sup>a</sup> Incluye *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus β-hemolítico* y *Streptococcus viridans*.

Incubación a temperatura ambiente.

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute.

Fuente: CLSI M45, 2015, CLSI M100, 2018

Se debe verificar la validez de los métodos de prueba de dilución y de difusión en disco usando cepas de control de calidad (CC), según lo indicado por el CLSI. En la tabla que está a continuación se mencionan los límites aceptables al probar azitromicina en comparación con estos organismos.

### Rangos de control de calidad para pruebas de susceptibilidad de azitromicina

CIM por microdilución en caldo	
Organismo	Rango de control de calidad (azitromicina mg/L)
<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 (disco con 15 µg)	
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 a temperatura ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; CIM = Concentración inhibitoria mínima.

Fuente: CLSI M100, 2018

El *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) también ha establecido puntos de corte de susceptibilidad para la azitromicina basándose en la determinación de CIM. En la tabla que está a continuación se mencionan los criterios de susceptibilidad de EUCAST.

### Puntos de corte de susceptibilidad para la azitromicina según EUCAST

	CIM (mg/L)	
	Susceptible	Resistente
Especies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	≥ 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	≥ 0,5
<i>Estreptococoβ hemolítico</i> <sup>a</sup>	≤ 0,25	≥ 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	≥ 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	≥ 0,5

<sup>a</sup> Incluye Grupos A, B, C, G.

EUCAST = *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*;

CIM = Concentración inhibitoria mínima. Fuente: Sitio web de EUCAST.

Tabla de Puntos de cortes Clínicos de EUCAST v. 8.0, válida desde el 1 de enero de 2018.

[www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint\\_tables/v\\_8.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf)

## Espectro antibacteriano

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y es deseable contar con la información local sobre resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Cuando sea necesario, se debe pedir consejo al experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de un agente en al menos algún tipo de infecciones es cuestionable.

La azitromicina demuestra resistencia cruzada con aislamientos gram-positivos resistentes a la eritromicina. Como se dijo anteriormente, algunas modificaciones ribosómicas determinan la resistencia cruzada con otras clases de antibióticos, cuyos sitios de unión ribosómicos se superponen con los de los macrólidos: las lincosamidas (incluida la clindamicina), y la estreptogramina B (que incluye, por ejemplo, el componente quinupristina de quinupristina/dalfopristina). Se ha observado una disminución en la susceptibilidad a los macrólidos a lo largo del tiempo, en particular en *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, además de los *Streptococcus viridans* y *Streptococcus agalactiae*.

Los organismos que comúnmente son susceptibles a la azitromicina incluyen:

**Bacterias gram-positivas aerobias y facultativas** (cepas aisladas susceptibles a la eritromicina): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*,\* *S. pneumoniae*,\* *Streptococcus pyogenes*,\* otros estreptococos  $\beta$ -hemolíticos (Grupos C, F, G), y el *Streptococcus viridans*. Las cepas aisladas resistentes a los macrólidos se encuentran con relativa frecuencia en las bacterias gram-positivas aerobias y facultativas, en particular entre *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) y *S. pneumoniae* resistente a penicilina (SPRP).

Bacterias gram-negativas aerobias y facultativas: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*,\* *Haemophilus influenzae*,\* *Haemophilus parainfluenzae*,\* *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*,\* y *Neisseria gonorrhoeae*\*. *Pseudomona* spp. y la mayoría de *Enterobacteriaceae* son inherentemente resistentes a la azitromicina, aunque se ha usado azitromicina para tratar infecciones por *Salmonella enterica*.

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

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

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

\*La eficacia de azitromicina contra las especies indicadas ha sido demostrada en ensayos clínicos.

## **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**

### Absorción

Luego de la administración oral en humanos, la azitromicina es ampliamente distribuida a través del organismo; la biodisponibilidad es de aproximadamente un 37%. El tiempo que demora en alcanzar los niveles plasmáticos máximos es de 2 a 3 horas.

### Distribución

En estudios en animales, se han observado altas concentraciones de azitromicina en fagocitos. En modelos experimentales, las concentraciones más altas de azitromicina son liberadas durante la fagocitosis activa más que de los fagocitos no estimulados. En modelos animales, esto resulta en altas concentraciones de azitromicina que son liberadas en el sitio de infección.

Estudios farmacocinéticos en humanos han mostrado niveles marcadamente muy elevados de azitromicina en el tejido más que en el plasma (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada) lo que indica que el medicamento se une fuertemente al tejido. Las concentraciones en los tejidos blanco, tales como pulmón, amígdala y próstata excedieron la MIC<sub>90</sub> para patógenos probables después de una dosis única de 500 mg.

Luego de la administración oral de dosis diarias de 600 mg de azitromicina, la concentración plasmática máxima promedio (C<sub>máx</sub> fue de 0,33 µg/mL y 0,55 µg/mL el día 1 y el día 22 respectivamente. Las concentraciones máximas medias observadas en leucocitos, el mayor sitio de infección diseminada por MAC, fueron de 252 µg/mL (± 49 %) y permanecieron por encima de 146 µg/mL (± 33 %) durante 24 horas en estado estable.

### Eliminación

La vida media de eliminación terminal plasmática refleja estrechamente la vida media de depleción de los tejidos de 2 a 4 días. Aproximadamente un 12% de una dosis administrada intravenosamente se excreta en la orina durante 3 días como droga original, en su mayoría durante las primeras 24 horas. La excreción biliar de azitromicina es la ruta principal de eliminación para la droga inalterada luego de la administración oral.

Se han encontrado muy altas concentraciones de droga inalterada en la bilis humana, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-demetilación, por hidroxilación de los anillos desosamina y aglicona y por rompimiento del conjugado cladinosa. Comparando los análisis por HPLC y microbiológicos en tejidos es posible sugerir que los metabolitos no participan en la actividad microbiológica de la azitromicina.

### Farmacocinética en Grupos Especiales de Pacientes

#### Ancianos

En voluntarios ancianos (>65 años), se observaron valores de ABC ligeramente superiores después de 5 días de régimen en comparación con voluntarios jóvenes (< 40 años), pero no son considerados clínicamente significativos por lo que no se recomienda efectuar ajustes de la dosis.

#### Deterioro Renal

La farmacocinética de la azitromicina en pacientes con GFR 10-80 mL/min no resultó afectada luego de una dosis única de 1 gramo de azitromicina de liberación inmediata. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en ABC<sub>0-120</sub> (8,8 µg·h/mL vs. 11,7 µg·h/mL), C<sub>máx</sub> (1,0 µg/mL vs. 1,6 µg/mL) y CLr (2,3 mL/min/kg vs. 0,2 mL/min/kg) entre el grupo con GRF < 10 mL/min y GRF >80 mL/min.

#### Deterioro Hepático

En pacientes con deterioro hepático leve (Clase A) a moderado (Clase B), no hubo evidencia de un cambio marcado en la farmacocinética de la azitromicina en comparación con aquellos con función hepática normal. En estos pacientes la depuración urinaria de la azitromicina parece aumentar, quizás compensada por la depuración hepática reducida.

### **5.3 Datos Preclínicos de Seguridad**

Se ha observado fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) en diversos tejidos (por ejemplo, ojo, ganglios de la raíz dorsal, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo y/o páncreas) de ratones, ratas y perros con la administración de múltiples dosis de azitromicina. Se ha observado fosfolipidosis en igual medida en los tejidos neonatales de ratas y perros. El efecto ha mostrado ser reversible después de la suspensión del tratamiento con azitromicina. Se desconoce la significancia de este hallazgo en animales y en humanos.

## **6 CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de Excipientes**

El liofilizado para solución inyectable (IV) contiene: ácido cítrico (anhidro) e hidróxido de sodio.

### **6.2 Incompatibilidades**

No se deben añadir otras sustancias intravenosas, aditivos o medicamentos a la azitromicina IV, o perfundirse simultáneamente a través de la misma línea intravenosa.

### **6.3 Período de eficacia**

36 meses (para el liofilizado no reconstituido).

24 horas para el producto reconstituido de acuerdo con las instrucciones del numeral 6.6 y almacenado por debajo de los 30 °C, o 7 días cuando se almacena refrigerado entre 2 y 8 °C.

24 horas para diluciones del reconstituido de acuerdo con las instrucciones del numeral 6.6 y almacenado por debajo de los 30 °C, o 7 días cuando se almacena refrigerado entre 2 y 8 °C.

### **6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento**

Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C (ver sección 6.6 para información sobre el almacenamiento después de reconstitución).

### **6.5 Naturaleza y Contenido del Envase**

Estuche de cartulina impreso debidamente sellado, que contiene 1 a 14 frascos ampolla de vidrio tubular Tipo I, rotulados, con tapón de bromobutilo y cápsula de aluminio, con tapa flip-off, que contiene liofilizado para solución inyectable, más folleto de información al paciente en su interior.

### **6.6 Instrucciones de Uso y Manipulación, y Eliminación**



## Polvo para solución intravenosa:

### Reconstitución:

Prepare la solución IV para la perfusión inicial agregando 4,8 mL de agua estéril para inyección en el vial de 500 mg y agite el vial hasta que el medicamento se disuelva. Dado que la azitromicina IV se suministra al vacío, se recomienda utilizar una jeringa estándar de 5 mL (no automática) para garantizar que se dispense la cantidad exacta de 4,8 mL de agua estéril para inyección. Cada mL de solución reconstituida contiene 100 mg de azitromicina.

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso del producto reconstituido durante 24 horas por debajo de los 30 °C. Cuando se la diluye de acuerdo con las instrucciones, la solución diluida es química y físicamente estable durante 24 horas a 30 °C o por debajo de esa temperatura, o durante 7 días si se la almacena refrigerada a 5 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. De no utilizarse inmediatamente, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no serían más de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

Diluya esta solución antes de la administración, según se indica a continuación:

### Dilución:

Para suministrar la azitromicina a una concentración entre 1,0 mg/mL y 2,0 mg/mL, transfiera 5 mL de la solución de azitromicina de 100 mg/mL a la cantidad adecuada de cualquiera de los diluyentes que se enumeran a continuación:

La solución reconstituida puede diluirse con lo siguiente:

Solución salina normal (cloruro de sodio al 0,9%)

½ solución salina normal (cloruro de sodio al 0,45%)

Dextrosa al 5% en agua

Solución de lactato de Ringer

Dextrosa al 5% en ½ solución salina normal (cloruro de sodio al 0,45%) con 20 mEq KCl

Dextrosa al 5% en solución de lactato de Ringer

Dextrosa al 5% en ½ solución salina normal (cloruro de sodio al 0,3%)

Dextrosa al 5% en ½ solución salina normal (cloruro de sodio al 0,45%)

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de material particulado antes de la administración. Si se evidencia material particulado en los líquidos reconstituidos, la solución medicamentosa deberá desecharse.

Concentración final de la solución para perfusión (mg/mL)	Cantidad de diluyente (mL)
1,0	500
2,0	250



**Documento referencia utilizado para la actualización; CDS versión 19.0**

**Para más información , se puede contactar con :**

**Pfizer Chile S.A.  
Depto. Médico.  
Teléfono: 2-22412035**