



Documento Local de Producto

Título del Documento: Azitromicina
Fecha documento que reemplaza: 21 de Marzo de 2017
Fecha efectiva: 02 de Mayo de 2018
Versión CDS: 16.0+17.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL.

ZITROMAX®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Zitromax polvo para suspensión oral: Azitromicina dihidrato 41,93 mg/mL equivalente a 40 mg/mL de azitromicina base.

Zitromax tabletas de 500 mg con película de recubrimiento: Azitromicina dihidrato 524,10 mg equivalente a 500 mg de azitromicina base.

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Polvo para suspensión oral: Azitromicina en polvo para suspensión oral se presenta como un polvo seco que, luego de la reconstitución con agua, da una suspensión de color blanco a blanco mate que contiene el equivalente a 40 mg de azitromicina por mL.

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

4. DETALLES CLÍNICOS.

4.1 Indicaciones terapéuticas.

Polvo para suspensión oral:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a azitromicina. Incluyendo entre otras: infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a azitromicina, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior producidas por gérmenes sensibles a azitromicina. Uso en infecciones pediátricas causadas por gérmenes sensibles, infecciones de piel causadas por gérmenes sensibles e infección genital por clamidia. Tratamiento profiláctico de infecciones por el complejo intracelular *Mycobacterium avium* (M.A.C) en pacientes con SIDA.

Tabletas de 500 mg:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a azitromicina. Incluyendo entre otras: infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a azitromicina, infecciones de tracto respiratorio, incluyendo bronquitis y neumonía, otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis, en infecciones pediátricas y de transmisión sexual causada por clamidia, afecciones de la piel y tejidos blandos.

4.2 Posología y método de administración.

Azitromicina oral se debe administrar en una sola dosis diaria. A continuación, se indica el periodo de dosificación con respecto a la infección.

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

En adultos:

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

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

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

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

En niños:

La dosis máxima total recomendada para cualquier tratamiento es de 1500 mg.

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

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

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

En la faringitis estreptocócica en los niños se ha demostrado que la azitromicina dada en una sola dosis de 10 mg/kg o 20 mg/kg durante 3 días es eficaz; con todo, no se debe sobrepasar la dosis de 500 mg. En estudios clínicos en los cuales se han comparado estos dos regímenes de dosificación se observó similar eficacia clínica pero se hizo evidente una mayor erradicación bacteriológica con la dosis de 20 mg/kg al día. No obstante, la penicilina es el fármaco de elección para el tratamiento de la faringitis por *Streptococcus pyogenes*, incluida la profilaxis de la fiebre reumática.

En niños que pesan menos de 15 kg, azitromicina en suspensión se debe medir lo más

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

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

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

No se han establecido la seguridad y la eficacia para la prevención o el tratamiento de la MAC en los niños.

Con base en los datos de farmacocinética en los niños, una dosis de 20 mg/kg sería similar a la del adulto de 1200 mg pero con una $C_{\text{máx}}$ más alta.

POBLACIONES ESPECIALES:

En ancianos:

En los adultos mayores se usa la misma dosificación que en los pacientes adultos. Los pacientes adultos mayores pueden ser más susceptibles a desarrollar arritmias torsades de pointes que los pacientes más jóvenes (ver sección 4.4).

En pacientes con deterioro de la función renal:

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

En pacientes que tienen deterioro de la función hepática:

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

4.3 Contraindicaciones.

Hipersensibilidad conocida a azitromicina, eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquiera de los excipientes. Daño hepático, embarazo y lactancia.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso.

Hipersensibilidad.

Igual que sucede con la eritromicina y otros macrólidos, se ha informado de infrecuentes reacciones alérgicas serias, incluidos angioedema y anafilaxia (rara vez mortales) y reacciones dermatológicas, incluyendo Pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG), Síndrome de Stevens Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (raramente fatal), y Reacción a medicamentos con Eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Algunas de estas reacciones a la azitromicina han dado lugar a síntomas recurrentes que requirieron de un periodo más prolongado de observación y tratamiento.

Si se presenta una reacción alérgica, deberá interrumpirse el medicamento e instituirse el tratamiento apropiado. Los médicos deben ser conscientes de que la reaparición de los síntomas alérgicos puede ocurrir cuando se interrumpe el tratamiento sintomático.

Hepatotoxicidad.

Se ha informado función hepática anormal, hepatitis, ictericia colestática, necrosis e insuficiencia hepática, algunas de las cuales han producido la muerte. Si se presentan signos y síntomas de hepatitis deberá interrumpirse inmediatamente la azitromicina.

Estenosis hipertrófica infantil del píloro (EHIP).

Tras el uso de azitromicina en los recién nacidos (tratamiento hasta los 42 días de vida), se ha reportado estenosis hipertrófica infantil del píloro (EHIP). Los padres y cuidadores deben ser informados que al presentarse vómito o irritabilidad con la alimentación se debe contactar con su médico.

Derivados del Ergot.

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

Sobreinfección.

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

Diarrea asociada con *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile asociado a diarrea (siglas en inglés: CDAD) fue reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido azitromicina, y su infección puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal y sintomatología puede ir de leve (diarrea) a severa (colitis fatal). El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora del colon conllevando a sobrecrecimiento del *C. difficile*.

C. difficile sintetiza las toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de la hipertoxina de la CDAD, causando un aumento en la morbilidad, ya que estas infecciones pueden ser

refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea posterior a uso de antibióticos. Es necesaria una historia clínica detallada desde el momento en que se diagnosticó la CDAD y durante los dos meses siguientes a la administración de los agentes antibacterianos.

Deterioro de la función renal.

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

Diabetes.

Azitromicina 40 mg/ml polvo para suspensión oral:

Precaución con pacientes diabéticos: 5 ml de suspensión reconstituida contienen 3,87 g de sacarosa.

Debido al contenido de sacarosa, este medicamento no está indicado para personas con intolerancia hereditaria a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa.

Prolongación del Intervalo QT.

Durante el tratamiento con macrólidos, incluida azitromicina se ha observado prolongación de la repolarización cardíaca y el intervalo QT, lo cual supone el riesgo de que sobrevengan arritmia cardíaca y torsades de pointes. (ver sección 4.8), Los prescriptores deben considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT que puede ser mortal y sopesar los riesgos y beneficios de azitromicina para grupos en riesgo, incluidos:

- Pacientes con prolongación QT congénita o documentada.
- Pacientes que actualmente están recibiendo tratamiento con otros ingredientes activos que prolongan el intervalo QT, por ejemplo, antiarrítmicos de clase IA y III, antipsicóticos; antidepresivos y fluoroquinolonas.
- Pacientes con alteraciones de electrolitos, particularmente en casos de hipocalcemia e hipomagnesemia,
- Pacientes con bradicardia, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes.
- Pacientes adultos mayores: Los pacientes geriátricos pueden ser más susceptibles a efectos sobre el intervalo QT asociados con el medicamento.

Miastenia gravis.

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

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

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

Cetirizina: En voluntarios sanos, la administración conjunta de un régimen de 5 días de

azitromicina con 20 mg de cetirizina en el estado de equilibrio no dio lugar a interacción farmacocinética y tampoco cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina (Dideoxiinosina): La administración conjunta de 1200 mg/día de azitromicina con 400 mg/día didanosina en seis sujetos VIH positivos no pareció afectar la farmacocinética del estado de equilibrio de la didanosina comparada con placebo.

Digoxina y colchicina: Se ha reportado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos incluida la azitromicina con sustratos de la glucoproteína P como la digoxina y colchicina, produce aumento de los niveles séricos del sustrato de la glucoproteína P. Por tanto, si azitromicina y sustratos de la glicoproteína-P como por ejemplo la digoxina, se administran concomitantemente, debe considerarse la posibilidad de elevación de las concentraciones séricas de digoxina. Durante el tratamiento con azitromicina y después de su interrupción, es necesario el control clínico y de niveles séricos de digoxina.

Ergot: Existe la posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y derivados del ergot (ver sección 4.4).

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

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

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

Atorvastatina: La administración conjunta de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (con base en un examen de inhibición de la HmgCoA reductasa).

Sin embargo, en la poscomercialización se han reportado casos de rabdomiólisis en pacientes que estaban recibiendo azitromicina con estatinas.

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

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

Anticoagulantes orales cumarínicos: En un estudio de interacción farmacocinética, la azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina administrada a voluntarios sanos. Se han producido informes en el periodo posterior a la comercialización de una potenciación de la anticoagulación como consecuencia de la administración conjunta de azitromicina y anticoagulantes orales cumarínicos. Si bien no se ha establecido una relación de

causalidad, es preciso dar vigilancia del tiempo de protrombina cuando se usa azitromicina en pacientes que reciben anticoagulantes orales cumarínicos.

Ciclosporina: En un estudio farmacocinético en voluntarios sanos a los cuales se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina durante 3 días y seguida de una dosis única oral de 10 mg/kg de ciclosporina, la $C_{\text{máx}}$ y el ABC_{0-5} (área bajo la curva) resultantes de la ciclosporina se encontraron elevados en grado significativo. En consecuencia, es preciso tener cuidado antes de considerar la administración concomitante de estos medicamentos. Si la administración conjunta es necesaria, se deben monitorizar los niveles de ciclosporina y ajustar la dosis de conformidad.

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

Fluconazol: La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la vida media de azitromicina no se modificaron con la administración conjunta de fluconazol; no obstante, se observó una disminución no significativa clínicamente de la $C_{\text{máx}}$ (18%) de azitromicina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trimetoprima/sulfametoxazol: La administración conjunta de trimetoprim/sulfametoxazol DS (160 mg/800 mg) durante 7 días con azitromicina 1200 mg en el día 7 no tuvo efecto significativo sobre las concentraciones pico, la exposición total o la excreción urinaria del trimetoprim o el sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con dosis suficientes para alcanzar concentraciones moderadamente tóxicas para la madre sin encontrar evidencia de daños fetales causados por la azitromicina. No obstante, no se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres gestantes.

Lactancia

Se dispone de información limitada de literatura publicada que indica que la azitromicina está presente en la leche humana, la dosis diaria mediana más alta estimada es de 0.1 a 0.7 mg/kg/día. No se han observado efectos adversos serios de azitromicina en infantes lactantes.

Se debe tomar una decisión sobre discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de tomar terapia con azitromicina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el infante y el beneficio de la terapia para la madre en lactancia.

Fertilidad

En los estudios de fertilidad realizados en ratas, se observó reducción de las tasas de gestación después de la administración de azitromicina. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

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

4.8 Efectos indeseables.

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

Los siguientes efectos indeseables han sido informados en estudios clínicos:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: En ocasiones se han observado episodios transitorios de neutropenia leve en estudios clínicos.

Trastornos del oído y el laberinto: El deterioro de la audición (incluidos pérdida auditiva, sordera o tinitus) ha sido informado en algunos pacientes que reciben azitromicina. Muchos de estos

casos han sido asociados con el uso prolongado de dosis altas en estudios de investigación. En aquellos casos en los cuales se disponía de información del seguimiento la mayor parte de los eventos fue reversible.

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

Trastornos hepatobiliares: Anomalías de la función hepática.

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

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

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

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

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

Infecciones e infestaciones: Moniliasis y vaginitis.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia (rara vez mortal) (ver Sección 4.4).

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Anorexia.

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

Trastornos del sistema nervioso: Mareo, convulsiones, dolor de cabeza, hiperactividad, hipoestesia, parestesias, somnolencia y síncope. Se han reportado raramente informes de alteración y/o pérdida del gusto y el olfato.

Trastornos del oído y el laberinto: Sordera, tinnitus, deterioro de la audición, y vértigo.

Trastornos cardiacos: Se han informado palpitaciones y arritmias incluida taquicardia ventricular. Se ha reportado raramente prolongación del intervalo QT y torsades de pointes (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares: Hipotensión.

Trastornos gastrointestinales: vómito/diarrea (que rara vez se traducen en deshidratación), dispepsia, estreñimiento, colitis pseudomembranosa, pancreatitis y raros reportes de cambio de coloración de la lengua.

Trastornos hepatobiliares: Se ha informado de hepatitis e ictericia colestática, así como pocos casos de necrosis e insuficiencia hepática, que han conllevado a la muerte (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y el tejido celular subcutáneo: Reacciones alérgicas incluidas prurito, erupción, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Raramente se han informado de casos de reacciones cutáneas serias como eritema multiforme, PEAG, SJS, NET y DRESS.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia.

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

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración: Astenia, fatiga y malestar general.

4.9 Sobredosis.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 Propiedades farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, código ATC J01FA.

Modo de acción:

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

La azitromicina se une al ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50S. Bloquea la síntesis de proteínas inhibiendo el paso de transpeptidación/translocación de síntesis de proteína e inhibiendo el ensamble de la subunidad ribosómica 50S.

Electrofisiología cardíaca:

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un estudio de asignación aleatoria, controlado con placebo, paralelo, en 116 sujetos saludables que recibieron cloroquina (1000 mg) sola o en combinación con azitromicina (500 mg, 1000 mg y 1500 mg una vez al día). La coadministración de azitromicina aumentó el intervalo QTc de manera dosis dependiente y concentración dependiente. En comparación con cloroquina sola, los aumentos medios máximos (95% de unión de confianza superior) en el 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.

Mecanismo de resistencia.

Los dos mecanismos más frecuentemente encontrados de resistencia a los macrólidos, incluida la azitromicina, son la modificación del blanco (más a menudo mediante metilación de ARNr 23S) y el eflujo activo. La ocurrencia de estos mecanismos de resistencia varía entre especies y dentro

de una misma especie, la frecuencia de la resistencia varía por ubicación geográfica.

La modificación ribosómica más importante que determina la reducción de la unión de los macrólidos es la (N₆)-dimetilación postranscripcional de adenina en el nucleótido A2058 (sistema de numeración de *Escherichia. Coli*) del ARNr 23S por las metilasas codificadas por los genes *erm* (eritromicina ribosoma metilasa). Las modificaciones ribosómicas a menudo determinan la resistencia cruzada (fenotipo MLS_B) a otras clases de antibióticos cuyos sitios de unión ribosómica se superponen con los de los macrólidos: Las lincosamidas (incluida la clindamicina) y las estreptograminas B (que incluyen, por ejemplo, el componente de quinopristina de quinopristina/dalfopristina). Diferentes genes *erm* están presentes en diferentes especies bacterianas, en particular en los estreptococos y estafilococos. La susceptibilidad a los macrólidos puede también afectarse por cambios mutacionales encontrados con menos frecuencia en los nucleótidos A2058 y A2059 y en algunas otras posiciones del ARNr 23S o en proteínas ribosómicas de subunidades grandes L4 y L22.

Las bombas de eflujo ocurren en varias especies, incluidas especies Gram negativas como *Haemophilus influenzae* (determinando concentraciones mínimas inhibitorias [CIM] intrínsecamente mayores) y estafilococos. En los estafilococos y enterococos, una bomba de eflujo que reconoce macrólidos de 14 y 15 miembros (que incluyen respectivamente eritromicina y azitromicina) se codifica por los genes *mef(A)*.

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

Las pruebas de susceptibilidad deben realizarse utilizando métodos de laboratorio estandarizados, como por ejemplo los descritos por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI). Estos incluyen métodos de dilución (determinación de CIM) y métodos de susceptibilidad en disco. Tanto CLSI como el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobianas (EUCAST) proporcionan criterios interpretativos para estos métodos.

Con base en varios estudios, se recomienda que la actividad *in vitro* de azitromicina se someta a prueba en aire ambiental para asegurar el pH fisiológico del medio de proliferación. Las tensiones elevadas de CO₂, como se utilizan a menudo para estreptococos y anaerobios y, ocasionalmente para otras especies, producen una reducción de pH del medio. Esto tiene un efecto adverso mayor sobre la potencia aparente de azitromicina que sobre otros macrólidos.

Los puntos críticos de susceptibilidad de CLSI, basados en el ensayo de microdilución en caldo o dilución en agar, con incubación en aire ambiental, se proporcionan en la siguiente tabla.

Criterios interpretativos de susceptibilidad en dilución de CLSI			
Organismo	CIM en microdilución en caldo (mg/L)		
	Susceptible	Intermedio	Resistente
Especies de <i>Haemophilus</i>	≤ 4	-	≥ ^b
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 2	-	≥ ^b
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Estreptococos ^a	≤ 0,5	1	≥ 2

Criterios interpretativos de susceptibilidad en dilución de CLSI

Organismo	CIM en microdilución en caldo (mg/L)		
	Susceptible	Intermedio	Resistente

^a Incluye *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolíticos y estreptococos viridans.

^b La ausencia actual de datos sobre cepas resistentes no permite definir ninguna otra categoría diferente a susceptible. Si las cepas producen resultados para CIM diferentes a susceptible, deberán enviarse a un laboratorio de referencia para pruebas adicionales.

Incubación en aire ambiental.

CLSI = Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio; CIM = Concentración inhibitoria mínima.

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

La susceptibilidad puede también determinarse mediante el método de difusión en disco, midiendo los diámetros de las zonas de inhibición después de la incubación en aire ambiental. Los discos de susceptibilidad contienen 15 µg de azitromicina. Los criterios interpretativos para las zonas de inhibición, establecidos por el CLSI con base en su correlación con las categorías de susceptibilidad para CIM se enumeran en la siguiente tabla.

Criterios interpretativos para la zona de disco de CLSI

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

^a Incluye *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolíticos y estreptococos viridans. Incubación en aire ambiental.

CLSI = Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio; mm = Milímetros.

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

La validez de los métodos de prueba de dilución y difusión en disco deben verificarse utilizando cepas de control de calidad (QC) como lo recomienda el CLSI. Los límites aceptables cuando se prueba la azitromicina con relación a estos organismos se listan en la siguiente tabla.

Intervalos de control de calidad para las pruebas de susceptibilidad de azitromicina

CIM en microdilución en caldo	
Organismo	Intervalo de control de calidad (mg/L de azitromicina)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1 - 4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,5 - 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06 - 0,25
Diámetro de la zona de inhibición del disco (disco de 15 µg)	
Organismo	Intervalo de control de calidad (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13 - 21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21 - 26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19 - 25

Incubación en aire ambiental.

CLSI = Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio; CIM = Concentración inhibitoria mínima.

mm = Milímetros

Fuente: CLSI M100, 2018.

El EUCAST ha establecido también puntos críticos de susceptibilidad para azitromicina basados en la determinación de la CIM. Los criterios de susceptibilidad de EUCAST se listan en la siguiente tabla.

Puntos críticos de susceptibilidad de EUCAST para azitromicina		
CIM (mg/L)		
	Susceptible	Resistente
Especies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
Estreptococos β -hemolíticos ^a	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12$	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$

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

EUCAST = Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana; CIM = Concentración inhibitoria mínima.

Fuente: Sitio web de EUCAST.

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 8.0, valid from 2018-01-01

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

Espectro Antibacteriano:

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

Azitromicina muestra resistencia cruzada en gram positivos resistentes a eritromicina. Como se discutía anteriormente, algunas modificaciones ribosómicas determinan la resistencia cruzada con otras clases de antibióticos cuyos sitios de unión ribosómica se superponen a los de los macrólidos: Las lincosamidas (incluida clindamicina) y las estreptograminas B (que incluyen, por ejemplo, el componente de quinupristina de quinupristina/dalfopristina). Una disminución en la susceptibilidad de los macrólidos con respecto al tiempo se ha observado particularmente en *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, y también en *Streptococcus viridans* y en *Streptococcus agalactiae*.

Los organismos que son comúnmente susceptibles a la azitromicina incluyen:

Bacterias Gram positivas aeróbicas y facultativas (aislados susceptibles a la eritromicina): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae**, *S. pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, otros estreptococos β -hemolíticos (Grupos C, F, G), y estreptococos viridans. Los aislados resistentes a macrólidos son relativamente frecuentes entre las bacterias gram positivas aeróbicas y facultativas, en particular entre el *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) y *S. pneumoniae* resistente a la penicilina (SPRP).

Bacterias gram negativas aeróbicas y facultativas: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi**, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis**, *Pseudomonas* spp. y la mayoría de las *Enterobacteriaceae* son inherentemente resistentes a la azitromicina, aunque la azitromicina se ha utilizado para tratar infecciones por *Salmonella entérica*.

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 infección por VIH: MAC*, y los microorganismos eucarióticos *Pneumocystis jirovecii* y *Toxoplasma gondii*.

***La eficacia de azitromicina contra las especies indicadas se ha demostrado en ensayos clínicos.**

5.2 Propiedades farmacocinéticas.

Absorción.

Luego de la administración oral en seres humanos, la azitromicina se distribuye ampliamente por todo el organismo; la biodisponibilidad es de aproximadamente 37%. El tiempo tomado para alcanzar los niveles plasmáticos más altos es de 2 a 3 horas.

Distribución.

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

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

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

Eliminación.

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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes.

Ancianos.

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

Deterioro de la función renal.

La farmacocinética de azitromicina en sujetos con deterioro leve a moderado de la función renal

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

Deterioro de la función hepática.

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

5.3 Información de seguridad preclínica.

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

6. DETALLES FARMACÉUTICOS.

6.1 Instrucciones para el uso/manipulación.

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

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

Tabletas con película de recubrimiento: Las tabletas se deben tragar enteras.

El producto no utilizado o los materiales de desperdicio deberán desecharse de conformidad con los requisitos locales.