



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **ZITHROMAX[®]**

Liofilizado para Solución inyectable 500 mg (Azitromicina)

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

ZITHROMAX[®]

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, 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.¹⁴⁴

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**¹⁸² (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.¹⁴⁴

En niños:

No se han establecido la seguridad y la eficacia de azitromicina IV para el tratamiento de infecciones en niños.¹⁴⁴

Poblaciones especiales

En los ancianos:

Se utiliza en los ancianos la misma dosificación que en pacientes adultos. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles al desarrollo de arritmia de torsades de pointes que los pacientes jóvenes^{55,224}

En pacientes con deterioro renal:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado (GFR 10-80 ml/min). Se debe tener mucha precaución cuando se administra azitromicina a pacientes con deterioro renal grave (GFR < 10 ml/min)¹⁵² (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 normal⁸⁶ (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)¹⁰¹ y reacciones dermatológicas, incluyendo pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)²³², síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) (raramente mortal)²²⁴ y la reacción cutánea por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)^{228,234}. Algunas de estas reacciones con azitromicina han resultado en síntomas recurrentes y requirieron un período más largo de observación y tratamiento.⁸⁵

Si se produce una reacción alérgica, se debería descontinuar la administración del fármaco 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.²²⁴

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.⁸⁶

Se han informado casos de función hepática anormal, hepatitis, ictericia colestásica, necrosis hepática 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.²²⁴

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.^{227,229}

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*.¹⁸⁵⁻¹⁹⁸

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.¹⁸⁵⁻¹⁹⁸

Daño renal

En pacientes con grave deterioro renal (GRF < 10 mL/min) se observó un 33% de incremento en la exposición sistémica a azitromicina (ver sección 5.2 **Propiedades Farmacocinéticas**).¹⁵²

Se han reportado casos de torsades de pointes durante la vigilancia post-comercialización 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 ancianos 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 fármacos antibacterianos, especialmente en pacientes ancianos, 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^{179, 180, 224} (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:²²⁵

- Pacientes con prolongación QT congénita o documentada.²²⁴
- 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.²²⁴
- Pacientes con trastornos electrolíticos, y afecciones proarrítmicas particularmente en casos de hipopotasemia e hipomagnesemia no corregidas.²²⁴
- Pacientes con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca.²²⁴
- Pacientes mayores: pacientes mayores pueden ser más susceptibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo QT.²²⁴

Miastenia gravis²³¹

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 infusión IV durante no menos de 60 minutos. **No se debe administrar como bolo IV o como inyección intramuscular**¹⁸² (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 y azitromicina, no se observó efecto sobre la biodisponibilidad total, aunque las concentraciones séricas máximas se redujeron en aproximadamente un 24%.²²⁷ En pacientes que reciben tanto azitromicina como antiácidos, las drogas no se deberían tomar de manera simultánea.⁷⁹

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.¹⁵³

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.^{122, 175}

*Digoxina y colchicina*²³⁵: 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 P²¹⁶ como la digoxina, se debería considerar la posibilidad de concentraciones elevadas de digoxina.²¹⁶ Es necesario el monitoreo clínico, y posiblemente los niveles de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y luego de su discontinuación.²²⁴

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**).^{78, 227, 229}

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.^{90, 91, 174}

La azitromicina no interactúa significativamente con el sistema citocromo P450 hepático. No se cree que experimente interacciones farmacocinéticas de droga 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.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y las siguientes drogas conocidas que experimentan un importante metabolismo mediado por el citocromo P450.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷

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).¹⁵⁸ Sin embargo, se han informado casos post-comercialización en los cuales se presentó rabdomiólisis en pacientes que reciben azitromicina con estatinas.²²³



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.^{78, 88}

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.⁸⁰

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 cumarina. 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.^{77, 135}

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_{max} 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 estas drogas. Si es necesaria la administración concomitante de estas drogas, se deben monitorear los niveles de ciclosporina y ajustar la dosis según corresponda.^{78, 93}

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.^{143, 177}

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_{max} (18%) de la azitromicina.¹⁵⁹

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.¹⁶⁰



Metilprednisolona: En un estudio farmacocinético de interacción en voluntarios sanos, la azitromicina no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la metilprednisolona.⁸⁹

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.¹⁶¹

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.¹⁶²

Rifabutina: La administración concomitante de azitromicina y rifabutina no afectó las concentraciones séricas de ambas drogas.^{122, 176}

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**).^{122, 176}

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_{max} del sildenafil o su principal metabolito circulante.¹⁶³

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.^{95,100}

Teofilina: No existe evidencia de una interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administran de manera concomitante azitromicina y teofilina en voluntarios sanos.^{76, 87, 181}

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.¹⁶⁴

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.¹⁶⁵

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. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos en animales no resultan siempre predictivos de la respuesta en humanos, la azitromicina debiera ser utilizada durante el embarazo sólo si resulta evidentemente necesario.¹⁸³

Lactancia

La limitada información disponible en la literatura publicada indica que la azitromicina está presente en la leche materna a una dosis diaria media más alta estimada 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.²³³

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.^{224, 233}

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.²²⁴

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.⁸²

4.8 Efectos Indeseables

La azitromicina resulta bien tolerada con una baja incidencia de efectos colaterales.⁸²

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.⁸³

Trastornos del Oído y Laberínticos: Se ha reportado deterioro de la audición (incluyendo pérdida auditiva¹²⁰, sordera¹²⁰ y/o tinnitus¹²⁰) 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.⁹⁶

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas,⁸² vómitos,⁸² diarrea,⁸² heces blandas,⁸² molestias abdominales (dolor/cólicos)⁸² y flatulencia.⁸²

Trastornos Hepatobiliares: Función hepática anormal.⁸²

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo: Reacciones alérgicas⁸⁵ incluyendo exantema y angioedema.⁸⁵



Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración: Dolor local e inflamación en el sitio de perfusión.¹⁴⁴

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

Infecciones e Infestaciones: Moniliasis¹²⁷ y vaginitis.¹³⁴

Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático: Trombocitopenia.¹³²

Trastornos del Sistema Inmune: Anafilaxis⁸⁵ (raramente fatal)¹⁰¹ (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**).

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición: Anorexia.¹¹⁰

Desórdenes Psiquiátricos: Reacción agresiva,¹²³ nerviosismo,¹²⁸ agitación¹²⁴ y ansiedad.¹²⁵

Desórdenes del Sistema Nervioso: Mareo,¹⁰⁴ convulsiones,¹⁰⁶ dolor de cabeza,¹⁰⁷ hiperactividad,¹²⁶ hipostesia,¹⁹⁹ parestesia,¹⁰⁹ somnolencia¹⁰⁸ y síncope.¹⁶⁸ Existen reportes muy poco frecuentes de disgeusia y/o ageusia y pérdida y/o alteración del olfato.^{121, 131, 184}

Trastornos del Oído y Laberínticos: Sordera, tinnitus, deficiencia de la audición²²⁴ y vértigo.¹⁰⁵

Trastornos Cardíacos: Se han reportado palpitaciones¹⁰² y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular.¹⁰³ Existen informes muy poco frecuentes de prolongación QT y torsades de pointes.¹⁸⁰ (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**).

Trastornos Vasculares: Hipotension.¹⁶⁷

Trastornos Gastrointestinales: Vómitos/diarrea⁸² (resultando de manera poco frecuente en deshidratación), dispepsia,¹¹¹ constipación,¹¹² colitis pseudomembranosa,¹³⁰ pancreatitis¹⁶⁹ e informes raros de cambio de color de la lengua.¹³³

Trastornos Hepatobiliares: Se han reportado hepatitis¹¹⁵ e ictericia colestásica,^{97,98} 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 alérgicas⁸⁵ incluyendo prurito,¹²⁹ exantema,⁸⁵ fotosensibilidad,⁹⁹ edema,¹¹⁷ urticaria¹¹⁸ y angioedema⁸⁵. Se han reportado con muy poca frecuencia graves reacciones adversas cutáneas, incluyendo eritema multiforme, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG),²³² síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET)¹¹⁹ y reacción cutánea por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).^{228,234}

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: Artralgia.¹¹⁶

Trastornos Renales y Urinarios: Nefritis intersticial¹¹⁴ e insuficiencia renal aguda.¹¹⁴



Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración: Astenia,¹¹³ fatiga¹⁷⁰ y malestar general.¹⁷¹

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |

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.¹⁴¹

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.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ 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 749,0.¹⁻⁴

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 del subunidad ribosomal 50S²²⁴

Electrofisiología cardiaca:

La prolongación del intervalo QTc fue estudiado en un ensayo paralelo aleatorizado placebo controlado 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 co-administración de azitromicina aumentó el intervalo QTc de una manera dosis-concentración dependiente. En comparación a la cloroquina sola, la mediana máxima (95% del límite de confianza superior) aumentó el QTcF en 5 (10) ms, 7 (12) ms y 9 (14) ms con la co-administración de 500 mg, 1000 mg y 1500 mg de azitromicina respectivamente.²²⁵

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).²²⁴ Las modificaciones ribosómicas a menudo determinan la resistencia cruzada (fenotipo MLS_B) 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.²²⁴

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.²²⁴ 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.²²⁴ Las tensiones elevadas de CO₂, 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.²²⁴

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 | - | - ^b |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 0,25 | - | - |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | ≤ 2 | - | - ^b |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 |
| Estreptococo ^a | ≤ 0,5 | 1 | ≥ 2 |



Criterios de interpretación de la susceptibilidad dilución según el CLSI

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

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

^b 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.²¹⁸

Incubación a temperatura ambiente.

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

Fuente: CLSI M45, 2015,²¹⁸ CLSI M100, 2018.²¹⁹

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 ^a | ≥ 18 | 14 - 17 | ≤ 13 |

^a Incluye *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus β hemolítico* y *Streptococcus viridans*.

Incubación a temperatura ambiente.

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute.

Fuente: CLSI M45, 2015²¹⁸, CLSI M100, 2018²¹⁹

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

| Organismo | CIM por microdilución en caldo |
|--|---|
| | 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 |



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>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 | 0,06 - 0,25 |
| Diámetro de la zona de inhibición del disco (disco con 15µg) | |
| 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, 2018²¹⁹

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> ^a | ≤ 0,25 | ≥ 0,5 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | - | - |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 0,25 | ≥ 0,5 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤ 0,25 | ≥ 0,5 |

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

EUCAST = *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*;

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

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

www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf²¹⁷

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*.²²⁴

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 β 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 en el *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) y en el *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*²²⁴

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

Otros organismos: *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.^{54,56-58}

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.⁶³⁻⁶⁶



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 la droga se une fuertemente al tejido. Las concentraciones en los tejidos blanco, tales como pulmón, amígdala y próstata excedieron la MIC₉₀ para patógenos probables después de una dosis única de 500 mg.^{17,56-61}

Luego de la administración oral de dosis diarias de 600 mg de azitromicina, la concentración plasmática máxima promedio (C_{max}) 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.¹⁷²

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.^{54,62,178}

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.⁵⁵

Deterioro Renal

La farmacocinética de la azitromicina en pacientes con deterioro renal leve a moderado (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 ABC₀₋₁₂₀ (8,8 µg·h/mL vs. 11,7 µg·h/mL), C_{max} (1,0 µg/mL vs. 1,6 µg/mL) y CL_r (2,3 mL/min/kg vs. 0,2 mL/min/kg) entre el grupo con deterioro renal grave (GRF < 10 mL/min) y el grupo con función renal normal.¹⁵²

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.⁸⁶



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.¹⁸³

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 infundirse simultáneamente a través de la misma línea intravenosa.¹⁷³

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 infusión 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 infusión (mg/ml) | Cantidad de diluyente (mL) |
|---|-----------------------------------|
| 1,0 | 500 |
| 2,0 | 250 |

Documento referencia utilizado para la actualización; CDS versión 17.0



Para mayor información , se puede contactar con :

**Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035**



7. REFERENCIAS

1. Azithromycin IRD. Vol 2.1. March 1990; Pharmaceutical Data: pp. 18, 30.
2. English AR, Girard AE, Cimochoowski C, Faiella J, Retsema JA. In-vivo studies with CP-62,993/XZ-450, a new macrolide with an extended half-life and tissue distribution (abstract). In: Programs and Abstracts of the Twenty Sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, Louisiana, 28 Sept-1 Oct 1986. Washington, DC, American Society for Microbiology 1986; 267.
3. Bright GM, Nagel AA, Bordner J, et al. Synthesis, in-vitro and in-vivo activity of novel 9-deoxo-9a-aza-9a homoerythromycin A derivatives; a new class of macrolide antibiotics, the azalides. *J Antibiotic* 1988;8:1029-1047.
4. Prous JR (ed). Azithromycin. *Drugs Future* 1988;13-9-12.
7. Azithromycin IRD. Vol 3.8. March 1990; Pharmacodynamics: p. 1921-1922.
8. Aranoff SC, Laurent C, Jacobs MR. Comparison of the activity of three macrolides, erythromycin, RU 28965, and CP-62,993, against common pediatric pathogens (abstract). In: Programs and Abstracts of the Twenty Sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, Louisiana, 28 Sept-1 Oct 1986. Washington, DC, American Society for Microbiology 1986; 267.
9. Aranoff SC, Laurent C, Jacobs MR. In-vitro activity of erythromycin, roxithromycin, and CP-62,993 against common pediatric pathogens (letter). *J Antimicrob Chemother* 1987;19:275-276.
10. Retsema JA, Girard AE, Schelkly WU, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovey R, Brennan L, Mason R. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1939-1947.
11. Dunkin KT, Jones C, Howard AJ. The in-vitro activity of CP-62,993 against *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Staphylococci*, and *Streptococci*. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:405-411.
12. Chin NX, Saha G, Labthavikul P, Neu HC. The in-vitro activity of CP-62,993, a new 15-membered-ring macrolide compared with that of other oral antibiotics (abstract). In: Programs and Abstracts of the Twenty Seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, New York, 4-7 Oct 1987. Washington, DC, American Society for Microbiology 1987;136.
13. Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vogtko C, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative in-vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1710-1719.
14. Fernandes PB, Hardy DJ. Comparative in-vitro potencies of nine new macrolides. *Drugs Exp Clin Res* 1988;14:445-451.



15. Neu HC, Chin NX, Saha G, Labthavikul P. Comparative in-vitro activity of the new oral macrolide azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;1837, 541.
16. Goldstein FW, Emirian MF, Coutrot A, Acar JF. Bacteriostatic and bactericidal activity of CP-62,993 against *Haemophilus influenzae* (abstract). In: Programs and Abstracts of the Twenty Seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, New York, 4-7 Oct 1987. Washington, DC, American Society for Microbiology 1987;136.
17. Ryan FW, Kwansik I, Tilton RC. In-vitro activity of the macrolide CP-62,993/XZ-450 against selected micro-organisms (abstract). In: Programs and Abstracts of the Twenty Sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, Louisiana, 28 Sept-1 Oct 1986. Washington, DC, American Society for Microbiology 1986; 267.
18. Yourassowski E, Van der Linden MP, Lismont MJ, Crokaert F, Glupezynski Y. Rate of bactericidal activity for *Branhamella catarrhalis* of new macrolide CP-62,993, compared with of amoxicillin-clavulanic acid. *Chemotherapy* 1988;34:191-194.
19. Girard AE, Retsema JA, Girard D. Relationship of tissue levels and bactericidal activity to oral efficacy of azithromycin (CP-62,993/XZ-450) in middle ear and tissue infection models (abstract). In: Programs and Abstracts of the Twenty Seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, New York, 4-7 Oct 1987. Washington, DC, American Society for Microbiology 1987;138.
20. Jones K, Felmingham D, Ridgway G. In-vitro activity of azithromycin (CP-62,993), a novel macrolide against enteric pathogens. *Drugs Exp Clin Res* 1988;14:613-615.
21. Hoppe JE, Eichorn A. Activity of new macrolides against *Bordatella pertussis* and *Bordetella paraptussis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1980:1837, 653.
22. Tambic T, Djokic S, Davila D, Kolacny-Babic L. Erythromycin series 14. Antibacterial activity of 15-membered macrolide antibiotic azithromycin. *Acta Pharm Yugosl* 1989;39:233-237.
23. Kitzis MD, Goldstein FW, Mieg M, Acar JF. In-vitro activity of azithromycin against various gram-negative bacilli and anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):15-18.
24. Girard AE, Girard D, English AR, Gootz TD, Cimoehowski CR, Faiella JA, Haskell SL, Retsema JA. Pharmacokinetic and in vivo studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:54.
25. Slancy L, Plummer F, Ronald AR, Degagne P, Hoban D, Brunham RC. In-vitro activity of azithromycin against *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, and *Chlamydia trachomatis* (abstract). In: Programs and Abstracts of the Twenty Seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, New York, 4-7 Oct 1987. Washington, DC, American Society for Microbiology 1987;136.



26. Slancy L, Plummer F, Ronald AR, Degagne P, Hoban D, Brunham RC. In-vitro activity of azithromycin (CP-62,993) against *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, and *Chlamydia trachomatis*. *J Chemother Infect Dis Malignancies Suppl* 1:1989:401.
27. Steingrimsson O, Olafsson J, Thorarinsson H, Ryan R, Johnson R, Tilton R. Azithromycin (CP-62,993): an innovative approach to the problem of sexually transmitted disease (abstract). *J Chemother Infect Dis Malignancies* 1980; Suppl 1:409.
28. Walsh M, Kappus EW, Quinn TC. In-vitro evaluation of CP-62,993, erythromycin, clindamycin, and tetracycline against *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:811-812.
29. Ridgway GL. Antimicrobial chemotherapy of Chlamydial infection: where next? *Eur J Clin Microbiol* 1986;5:550-553.
30. Slancy L, Chubb H, Ronald A, Brunham R. In-vitro activity of azithromycin, erythromycin, ciprofloxacin, and norfloxacin against *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, and *Chlamydia trachomatis*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25:2581-2585.
31. Scieux C, Branchi A, Choppey B, Vassias I, Perol Y. In-vitro activity of azithromycin against *Chlamydia trachomatis*. *J Antimicrob Chemother* 1990(Suppl A):25:7-10.
32. Stamm LV, Parrish EA. In-vitro activity of azithromycin and CP-63,956 against *Treponema pallidum*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl A):11-14.
33. Raskine L, Honderlick P, Casin I, Sanson-Le Purs MJ. In-vitro activity of three new macrolide antibiotics and one new quinolone against strains of *Haemophilus ducreyi* isolated in Paris. In: *Programs and Abstracts of the Twenty Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Houston, Texas, 17-20 Sept 1989. Washington, DC, American Society for Microbiology 1989:1282.
34. Lukehart SA, Fohn MJ, Baker-Zander SA. Efficacy of azithromycin (CP-62,993) for active syphilis infection in the rabbit model (abstract). *J Chemother Infect Dis Malignancies* 1989; Suppl 1:406.
35. Lukehart SA, Fohn MJ, Baker-Zander SA. Efficacy of CP-62,993 for active syphilis infection in the rabbit model (abstract). In: *Programs and Abstracts of the Twenty Seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New York, New York, 4-7 Oct 1987. Washington, DC, American Society for Microbiology 1987;138.
36. Bermudez LEM, Kolonoski P, Petrofsky ML, Young LS. Treatment of *Mycobacterium avium* infections in-vivo and in-vitro with a combination of immunomodulators and antibiotics. In: *89th Annual Meeting of the American Society for Microbiology*, New Orleans, Louisiana, 14-18 mayo 1989. American Society for Microbiology 1989;163.
37. Kolonoski PT, Martinelli J, Petrofsky ML, Wu M, Inderlied CB. Azithromycin and clofazimine combinations for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in C57 beige mice. In: *89th Annual Meeting of the American Society for Microbiology*, New Orleans, Louisiana, 14-18 May 1989,325.



38. Kolonoski PT, Wu M, Petrofsky ML, Martinelli J, Young LS, Inderlied CB. Combinations of amikacin, azithromycin, and clofazimine for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in beige mice (abstract). In: Programs and Abstracts of the Twenty Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Houston, Texas, 17-20 Sept 1989. Washington, DC, American Society for Microbiology 1989:325.
39. Naik S, Ruck R. In-vitro activity of several new macrolide antibiotics against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1614-1616.
40. Schonwald S, Gunjaca M. Comparison of azithromycin (CP-62,993/XZ-450) and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias (abstract). *J Chemother Infect Dis Malignancies* 1989; Suppl 1:407.
41. Chirgivin K, Roblin PM, Hammershlag MR. In-vitro susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia* sp. strain TWAR). *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1634-1635.
42. Johnson RC, Kodner C, Reessel M. In-vitro and in-vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to three antimicrobial agents (abstract). *J Chemother Infect Dis Malignancies* 1989; Suppl 1:399.
43. Johnson RC, Kodner C, Russel M. In-vitro and in-vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to three antimicrobial agents (abstract). In: Programs and Abstracts of the Twenty Seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, New York, 4-7 Oct 1987. Washington, DC, American Society for Microbiology 1987;138.
44. Johnson RC, Kodner C, Russel M, Duray PH. Experimental infection of the hamster with *Borrelia burgdorferi*. *Ann New York Acad Sci* 1988;539:258-263.
45. Rylander M, Hallander HO. In-vitro comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin, and a new macrolide, CP-62,993, against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum*. *Scand J Infect Dis* 1988;53(Suppl):12-17.
46. Czinn S, Carr H, Aronoff S. Susceptibility of *Campylobacter pyloridis* to three macrolide antibiotics [erythromycin, roxithromycin (RU 28965), and CP-62,993] and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:328-329.
47. Hardy DJ, Hanson CW, Hensey DM, Beyer JM, Fernandes PB. Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:631-636.
48. Inderlied CB, Kolonski PK, Wu M, Young LS. Azithromycin: an effective therapeutic agent for disseminated *Mycobacterium avium* infection in the beige mouse. *Ann Clin Lab Sci* 1988; 18:413-414.
49. Inderlied CB, Kolonski PK, Wu M, Young LS. In-vitro and in-vivo activity of azithromycin (CP-62,993) against the *Mycobacterium avium* complex [published erratum appears in *J Infect Dis* 1989;160(6):1095]. *J Infect Dis* 1989;159:994-997.



50. Barry AL, Jones RN, Thornsberry C. In-vitro activities of azithromycin (CP-62,993), clarithromycin (A-56268; TE-031), erythromycin, roxithromycin, and clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:752-754.
51. Araujo FG, Guptill DR, Remington JS. Azithromycin, a macrolide antibiotic with potent activity against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:755-757.
52. Chang HR, Pechere JC. In-vitro effects of four macrolides [roxithromycin, spiramycin, azithromycin (CP-62,993), and A-56268] on *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:524-529.
53. Araujo FG, Remington JS. Further studies on the activity of azithromycin against *Toxoplasma gondii* (abstract). *J Chemother Infect Dis Malignancies* 1989; Suppl 1:411.
54. Azithromycin IRD. Vol 4.2. March 1990; Study Report 007. Phase I Multiple-Dose Safety and Pharmacokinetic Study of CP-62,993. p. 117-155. Dated 9 February 1990.
55. Azithromycin IRD. Vol 4.3. March 1990; Study Report 212. An open study to compare the pharmacokinetics, safety and toleration of a multiple dose regimen of Azithromycin between healthy young and healthy elderly volunteers. p. 322-372. Dated 3 January 1990.
56. Foulds G, Shepard RM. Tissue and serum kinetics of azithromycin in man (abstract). *J Chemother Infect Dis Malignancies* 1980; Suppl 1:402.
57. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;Suppl A:73-82.
58. Shepard RM, Wedler DJ, Gary DC, Madsen PO, Cox CE, Chan KH, Bluestone CD. Human pharmacokinetics of azithromycin (CP-62,993/XZ-450), a new macrolide with an extended half-life and high tissue penetration (abstract). In: *Programs and Abstracts of the Twenty Seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New York, New York, 4-7 Oct 1987. Washington, DC, American Society for Microbiology 1987;138.
59. Girard AE, Girard D, Retsema JA, Shepard RM. Importance of azithromycin's (CP-62,993) extravascular pharmacokinetics in in-vivo efficacy (abstract). In: *Programs and Abstracts of the Twenty Eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Los Angeles, Calif., 23-26 Oct 1988. Washington, DC, American Society for Microbiology 1988;248.
60. Girard AE, Girard D, Retsema JA. Correlation of the impressive extravascular pharmacokinetics of azithromycin with in-vivo efficacy in model of localized infection (abstract). *J Chemother Infect Dis Malignancies* 1989; Suppl 1:404.
61. Shepard RM, Falkner FC. Pharmacokinetics in rats and dogs of azithromycin, (CP-62,993), a novel azalide antibiotic with a long half-life and high tissue penetration (abstract). *J Chemother Infect Dis Malignancies* 1989; Suppl 1:401.
62. Fiese EF, Steffen SH. Comparison of the acid stability of azithromycin (CP-62,993) and erythromycin A (abstract). In: *Programs and Abstracts of the Twenty Seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New York, New York, 4-7 Oct 1987. Washington, DC, American Society for Microbiology 1987;36.



63. Gladue RP, Bright GM, Newborg MF. In-vitro and in-vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection (abstract). In: Programs and Abstracts of the Twenty Eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Los Angeles, Calif., 23-26 Oct 1988. Washington, DC, American Society for Microbiology 1988;234.
64. Gladue RP, Bright GM, Newborg MF. In-vitro and in-vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection (abstract). *J Chemother Infect Dis Malignancies* 1989; Suppl 1:405.
65. Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF. In-vitro and in-vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:277-282.
66. Wildfeuer A, Laufen H, Muller-Wening D, Haferkamp O. Interaction of azithromycin and human phagocytic cells. Uptake of the antibiotic and the effect on the survival of ingested bacteria in phagocytes. *Arzneimittel-Forschung* 1989;39:755-758.
67. Azithromycin IRD. Vol 3.1. March 1990; *Pharmacol Tox Expert Report*. p. 15-18, 374-377.
68. Azithromycin IRD. Vol 4.2. March 1990; *Clinical Study Report 008*. Phase I multiple dose open comparative study of Azithromycin and erythromycin ethylsuccinate for assessment of pharmacokinetics and neurological and audiometric safety in healthy male volunteers. p. 156-321.
69. Azithromycin IRD. Vol 4.5. March 1990; *Clinical Study Report 011*. Phase I multiple dose study to determine the presence of Azithromycin in cerebrospinal fluid and to assess peripheral blood lymphocytes for phospholipid accumulation. p. 1019-1058.
70. Lassus A. Comparative studies of azithromycin in skin and soft tissue infections and sexually transmitted infections by *Neisseria* and *Chlamydia* species. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):115-121.
71. Schonwald S, Gunjaca M, Kolacny-Babic L, Car V, Goser M. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):123-126.
72. Chan KH, Swarts JD, Doyle WJ, Tampowpong K, Kardatzke DR. Efficacy of a new macrolide (azithromycin) for acute otitis media in the chinchilla model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:1266-1269.
73. Chan KH, Swarts JD, Doyle WJ, Tampowpong K, Kardatzke DR. Efficacy of the prototype azalide, azithromycin (CP-62,993), in acute otitis media (abstract). *J Chemother Infect Dis Malignancies* 1989; Suppl 1:408.
74. Steingrimmson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):109-114.



75. Azithromycin IRD. Vol 4.1. March 1990; Clinical Expert Report. p. 18-20.
76. Azithromycin IRD. Vol 4.4. March 1990; Study Report 213. An open study in healthy volunteers to assess the pharmacokinetic interaction between Azithromycin and theophylline. p. 682-722.
77. Azithromycin IRD. Vol 4.4. March 1990; Study Report 214. A single-blind study in healthy volunteers to assess the pharmacological interaction between Azithromycin and warfarin. p. 723-754.
78. Azithromycin IRD. Vol 4.1. March 1990; Clinical Expert Report. p. 10.
79. Study Report 015: Phase I Study of the Effect of Concomitant Antacid Administration on the Absorption of Azithromycin. Gerber, Nicholas, MB, BS. IRD Azithromycin (Azithromax) Capsules and Powder for Oral Suspension, Part 4 / Volume 4.4 of 4, March 1990, p. 618-649.
80. Azithromycin IRD. Vol 4.4. March 1990; Study Report 016. Phase I study of the effect of concomitant cimetidine administration on the absorption of Azithromycin. p. 650-681.
81. Azithromycin IRD. Vol 3.1. March 1990; Pharmacol Tox Expert Report. p. 23, 30, 405-406, 425.
82. Azithromycin IRD. Vol 4.1. Overall Clinical Summary. p. 159-164.
83. Azithromycin IRD. Vol 4.1. March 1990; Clinical Expert Report. p. 25-26.
84. Azithromycin IRD. Vol 4.1. March 1990; Clinical Expert Report. p. 7-8.
85. Azithromycin Case Summaries: L-1N892, L-7S792, and L-1S792.
86. Study AZM-I-90-001: Open non-comparative study on the safety, toleration, and pharmacokinetics of azithromycin in the treatment of adult patients with hepatic insufficiency following oral administration of a single dose.
87. Study 228: A double-blind, placebo-controlled, parallel group study to investigate the effect of orally administered azithromycin on the plasma concentration profile of theophylline.
88. Study 221: A double-blind, placebo-controlled, parallel group study to investigate the effect of orally administered azithromycin on the plasma concentration profiles of carbamazepine and its epoxide metabolite in healthy volunteers.
89. Study 218: A double-blind, placebo-controlled study to investigate the effect of orally administered azithromycin (500 mg x 1 day, 250 mg x 4 days) on the plasma concentration profile of methylprednisolone.
90. Study AZM-NY-90-030: Preliminary study to evaluate the tolerability and the pharmacokinetics of azithromycin in VIH + patients treated with zidovudine. Dated 17 June 1991.



91. Chave, JP, et al. Once-a-week Azithromycin in AIDS patients: Tolerability, Kinetics, and Effects on Zidovudine Disposition. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Mayo 1992, Vol. 36, No. 5, p. 1013-1018.

92. Zithromax 3-Day Registration Dossier, containing 7 volumes:

Volume 1

Addendum to Pharmacotoxicology Expert Report

Additional Toxicology Information

Study WEL 90-252: A five-week oral toxicity study in neonatal beagle dogs

Volume 2

Clinical Expert Overview of Azithromycin in Children

Additional Clinical Pharmacology Information

Drug metabolism report (066-136): Study to evaluate the pharmacokinetics of azithromycin following oral administration of multiple doses of suspension to children with streptococcal pharyngitis.

A comparison of the pharmacokinetics of azithromycin in pediatric patients and adult healthy volunteers.

Study 220: An open assessment of the toleration, safety and pharmacokinetics of azithromycin after administration of multiple oral doses to children.

Volume 3

Additional Clinical Information

Study 397: A multicenter open comparative study of the efficacy, safety and toleration of azithromycin and erythromycin in the treatment of pediatric patients with acute pharyngitis due to group A beta-hemolytic streptococci.

Volume 4

Study 398: A multicenter open comparative study of the efficacy, safety and toleration of azithromycin and penicillin in the treatment of pediatric patients with acute pharyngitis due to group A beta-hemolytic streptococci.

Study 337: An open study to compare the efficacy, safety and toleration of azithromycin (3-day regimen) and Augmentin in the treatment of otitis media in children.

Volume 5

Study 394: A multicenter open comparative study of the efficacy, safety and toleration of azithromycin and amoxicillin in the treatment of pediatric patients with acute otitis media.

Study AZM-NY-90-006: A multicenter open comparative study of the efficacy, safety and toleration of azithromycin compared with amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin) in the treatment of pediatric patients with acute otitis media.

Volume 6

Study 128: Azithromycin in the treatment of acute otitis media in children. A multicenter open-label trial employing amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) as a comparative agent.



Study 395/396: A comparative study of the efficacy, safety and toleration of azithromycin and dicloxacillin or flucloxacillin in the treatment of pediatric patients with acute skin and/or soft tissue infections.

Volume 7

Study 321: An open study to compare the efficacy, safety and toleration of azithromycin and penicillin V in the treatment of bacterial pharyngitis in children.

Study 322: An open study to compare the efficacy, safety and toleration of azithromycin and Augmentin in the treatment of otitis media in children.

93. Study Report: Azithromycin (Zithromax)-Cyclosporin Interaction Study in Normal Volunteers, Prof. DeSchepper, PJ. Includes: Comments on Azithromycin-Cyclosporin Interaction Study from Dr Rapeport, WG, 1 February 1993 and Foulds, G, 16 February 1993.

94. CIOMS Reports of events attributed to interactions between azithromycin and digoxin, #9300410, RE18, RUS2763, 9302T14, and L-1A692.

95. Study 066-037: Phase I study to assess the effect of concomitant azithromycin therapy on the plasma concentrations and electrogram effects of terfenadine.

96. Update on hearing abnormalities in azithromycin therapy in patients with opportunistic infections.

97. CIOMS II: Safety Update I: Section 8.7 (August 1993). Liver toxicity with 4 case summaries of cholestatic hepatitis and respective CIOMS Suspect Adverse Reaction Reports.

98. CIOMS II: Safety Update II: Section 8.7 (December 1993). Liver toxicity with 1 case summary of cholestatic hepatitis and respective CIOMS Suspect Adverse Reaction Reports.

99. Safety Evaluation Risk Assessment Report on “Azithromycin and Photosensitivity”, 7 October 1994.

100. Safety Evaluation Risk Assessment Report on “Azithromycin and Terfenadine Drug Interaction”, 28 June 1996.

101. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Fatal Anaphylaxis” through 31 July 1996.

102. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Palpitations” through 30 January 1996.

103. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Tachycardia” through 30 January 1996.

104. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Dizziness” through 30 January 1996.

105. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Vertigo” through 30 January 1996.



106. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Seizures” through 30 January 1996.
107. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Headache” through 30 January 1996.
108. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Somnolence” through 30 January 1996.
109. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Paresthesia” through 30 January 1996.
110. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Anorexia” through 30 January 1996.
111. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Dyspepsia” through 30 January 1996.
112. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Constipation” through 30 January 1996.
113. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Asthenia” through 30 January 1996.
114. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Renal Adverse Events” through 30 January 1996.
115. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Liver Events” through 30 January 1996.
116. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Arthralgia” through 30 January 1996.
117. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Edema” through 30 January 1996.
118. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Urticaria” through 30 January 1996.
119. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Serious Skin Events” through 30 January 1996.
120. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Hearing Adverse Events” through 30 January 1996.
121. Post-Marketing Safety Review Report on “Azithromycin and Taste Disturbances” through 30 January 1996.
122. MAC Prophylaxis IRD, 21Dec95.



123. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Aggressive Reaction” dated 9 June 1998.
124. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Agitation” dated 9 June 1998.
125. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Anxiety” dated 9 June 1998.
126. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Hyperkinesia” dated 9 June 1998.
127. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Moniliasis” dated 9 June 1998.
128. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Nervousness” dated 9 June 1998.
129. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Pruritus” dated 9 June 1998.
130. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Pseudomembranous Colitis” dated 9 June 1998.
131. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Taste Perversion” dated 9 June 1998.
132. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Thrombocytopenia” dated 9 June 1998.
133. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Tongue Discoloration” dated 9 June 1998.
134. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Vaginitis” dated 9 June 1998.
135. Worldwide Labeling Report on “Azithromycin and Prothrombin Decrease” dated 9 June 1998.
136. Final Study Report: Protocol 066-328. An open, pilot study to assess the efficacy, toleration and safety of Azithromycin in the treatment of chancroid caused by haemophilus Ducreyi, dated 05 November 1994.
137. Final Study Report: Protocol 90-007. Single-dose Azithromycin for the treatment of chancroid: A randomized comparison with erythromycin, dated 3 November 1994.
138. Final Study Report: Protocol 066-120. Azithromycin in the treatment of chancroid. A multicenter open trial employing ceftriaxone as a comparative agent, dated 12 August 1994.
139. Safety Analysis Report on “Azithromycin and Hepatotoxicity” dated 13Feb98, compiled by S. Rohde, PhD.
140. Azithromycin in the Treatment of Streptococcal Pharyngitis Medical Expert Report prepared by Dr. A. Kolokathis with supportive references, dated 23 November 1999.
141. Safety Analysis Report on “Azithromycin and Overdosage” dated 4May98, compiled by S. Rohde, PhD.



142. Clinical Expert Report: Azithromycin Odonto-Stomatological Infections, Volume A, Pr. Guilbert, March 27, 2000.
143. Clinical Expert Report: Azithromycin for the Indication of Disseminated Mycobacterium Avium Complex (MAC) Disease. IRD Azithromycin in the Treatment of Disseminated Mac Infection, Volume 1, March 2000, p. 18-92.
144. Clinical Expert Report: Azithromycin IV (Intravenous) in the Treatment of Community Acquired Pneumonia and Pelvic Inflammatory Disease. IRD Azithromycin Powder for Solution for Infusion, Part I, Volume 1, August 2000, p. 33-88.
145. Study Report: Protocol 066-055. An Open Study of Azithromycin Serum Concentration Following Oral Administration of 250mg Tablets With and Without Food. Abridged IRD Zithromax (Azithromycin) Tablets 250mg, 500mg, Volume 3.1, Part IV, December 1994, p. 1-68.
146. Final Study Report: Azithromycin Protocol AZM-F-96-001. Multicenter, Open Randomized, Comparative Trial of the Efficacy and Safety of Azithromycin 10mg/kg or 20mg/kg Daily for 3 Days and Penicillin V in the Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis in Children. Report Date: 4 January 2001.
147. Final Study Report: Azithromycin Protocol AZM-NY-92-021. A Multicenter, Double Blind, Comparative Study of the Efficacy, Safety and Toleration of Azithromycin and Penicillin V in the Treatment of Pediatric Patients with Acute Pharyngitis/Tonsillitis Due to Group A Beta-Hemolytic Streptococci. Report Date: 22 September 2000.
148. Final Study Report: Azithromycin Protocol R-0581. A Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Randomized Trial of Single-Dose Azithromycin Versus Amoxicillin/Clavulanate in the Treatment of Acute Otitis Media in Children Ages 6 Month to 12 Years. Report Date: 2 January 2001.
149. Final Study Report: Azithromycin Protocol AZM-NY-95-001. A Single Blind Comparative Study of the Efficacy, Safety and Toleration of Oral Single Dose Azithromycin Suspension 30mg/kg, Oral Azithromycin Suspension 10mg/kg/day for 3 Days and Intramuscular Single Dose Ceftriaxone (50mg/kg) in the Treatment of Pediatric Patients with Documented Acute Otitis Media. Report Date: 1 December 2000.
150. Final Study Report: Azithromycin Protocol A0661014. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Comparative Trial of Azithromycin (Zithromax) Versus Amoxicillin/Clavulanate Potassium (Augmentin) in the Treatment of Acute Otitis Media in Children. Report Date: 13 December 2000.
151. Final Study Report: Azithromycin Protocol A0661015. A Multicenter, Open Label, Non-Comparative Trial of a Single Dose of 30mg/kg Azithromycin in the Treatment of Acute Otitis Media in Pediatric Subjects Undergoing Diagnostic Tympanocentesis. Report Date: 2 January 2001.
152. Final Study Report: Protocol AZM-NY-90-008. An Open Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Azithromycin when Administered to Subjects with Varying Degrees of Renal Impairment. Report Date: 28 September 1993.



153. Cetirizine Study 93CK16-0624: A Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetic and/or ECG Effects on Concomitant Administration of a Course of Azithromycin Therapy with Cetirizine (abstract), sNDA 07Feb2001.
154. Dunn CJ and Barradell LB. Azithromycin. A review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. *Drug Evaluation* 1996;51(3):483-505.
155. Rapp RP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamics of Intravenous and Oral Azithromycin: Enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *The Annals of Pharmacotherapy* 1998;32:785-793.
156. Dresser GK, Spence JD and Bailey DG. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Consequences and Clinical Relevance of Cytochrome P450 3A4 Inhibition. *Drug Interactions* 2000;38(1):41-57.
157. Watkins VS, Polk RE and Stotka JL. Drug Interactions of Macrolides: Emphasis on dirithromycin. *The Annals of Pharmacotherapy* 1997;31:349-356.
158. Final Study Report: Azithromycin Protocol 066-092. The Effect of Azithromycin or Clarithromycin on the Pharmacokinetics of Atorvastatin in Healthy Subjects. Report Date: 26 August 1998.
159. Azithromycin Study 066-086. A Study to Assess the Effect of Coadministration of a 1200mg Dose of Azithromycin on the Pharmacokinetics of Fluconazole. IRD Azithromycin in the Treatment of Disseminated MAC Infection, Volume 1, marzo 2000.
160. Azithromycin Study 066-085. A Study to Assess the Effect of a Single 1200mg Dose of Azithromycin on the Pharmacokinetics of Indinavir. IRD Azithromycin in the Treatment of Disseminated MAC Infection, Volume 1, marzo 2000.
161. Study No. AZM-MACK-94-004. Drug Interaction Study Between Midazolam and Macrolide Antibiotic. Open, Three-Way Crossover Study of the Single Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Midazolam in Healthy Volunteers: With and Without Multiple Dose Pretreatment with Erythromycin or Azithromycin. 27 March 1995.
162. Azithromycin Study 066-094. The Effect of Azithromycin on the Pharmacokinetics of Nelfinavir in Healthy Volunteers. IRD Azithromycin in the Treatment of Disseminated MAC Infection, Volume 1, March 2000.
163. Final Study Report: Protocol 148-238. An Open, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Investigate the Effects of Azithromycin (500mg OD x 3 Days) on the Pharmacokinetics of a Single 100mg Dose of Sildenafil. Report Date: 3 July 1998.
164. Greenblatt, DJ, et al. Inhibition of Triazolam Clearance by Macrolide Antimicrobial Agents: In vitro Correlates and Dynamic Consequences. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, September 1998, Volume 64, No. 3, p. 278-285.
165. Final Study Report: Protocol 066-088. A Study to Assess the Effect of a Single 1200mg Dose of Azithromycin on the Pharmacokinetics of Trimethoprim-Sulfamethoxazole. Report Date: 19 February 1999.



166. Clinical Expert Report: Azithromycin for the Prevention of Disseminated Mycobacterium Avium Intracellulare Complex Disease in HIV-SeroPositive Patients. Abridged IRD Azithromycin (Zithromax) Tablets-600mg in Prophylaxis Against Opportunistic Infections, Part I, Volume 1, December 1995, p. 1-33.
167. Worldwide Labeling Report: Hypotension and Azithromycin, dated 25Apr2001.
168. Worldwide Labeling Report: Syncope and Azithromycin, dated 25Apr2001.
169. Worldwide Labeling Report: Pancreatitis and Azithromycin, dated 25Apr2001.
170. Worldwide Labeling Report: Fatigue and Azithromycin, dated 25Apr2001.
171. Worldwide Labeling Report: Malaise and Azithromycin, dated 25Apr2001.
172. Azithromycin Study 066-077. Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetic Properties of Azithromycin After Multiple Oral Dosing of the Tablet Formulation in Asymptomatic HIV-Seropositive Subjects. IRD Azithromycin in the Treatment of Disseminated MAC Infection, Volume 1, March 2000.
173. Stability of Azithromycin Powder for Solution for Infusion. IRD Azithromycin Powder for Solution for Infusion, Part II, Volume 1, August 2000, p. 1-34.
174. Final Study Report: Azithromycin Protocol 066-038. Phase I Study to Assess the Effect of Concomitant Azithromycin Therapy on the Clinical Pharmacology of Zidovudine. Report Date: 13 December 1995.
175. Final Study Report: Protocol 066-040. Phase I Study to Assess the Effect of Concomitant Azithromycin therapy on the Clinical Pharmacology of Dideoxyinosine. Report Date: 24 July 1995.
176. Final Study Report: Protocol 066-074. Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetic Interaction Between Rifabutin and the Macrolides Azithromycin and Clarithromycin in Healthy Subjects. Report Date: 4 December 1995.
177. European Public Assessment Report (EPAR) for Efavirenz: Scientific Discussion. EMEA 2002, p. 1-30.
178. Azithromycin IRD. March 1990. Overall Clinical Summary; Section 3, Pharmacokinetics. p. 36-67.
179. Viskin S, et al. Drug-Induced Torsades de Pointes. Harrison's Online. The McGraw-Hill Companies. URL: http://harrisons.accessmedicine.com/server-java/Arknoide/amed/harrisons/ex_editorials/edl2365_p01.html > última modificação 07 de abr 2001 (accedido 24 mar 2003).
180. Worldwide Labeling Safety Report. QT-Related Events and Azithromycin, fechado 13 de marzo 2003.



181. Pollak PT, MacNeil DM. Azithromycin-Theophylline Inhibition-Induction Interaction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Feb 1999. 69(2): 144.
182. One Year Azithromycin Periodic Safety Update Report October 2004.
183. Module 2.4 Nonclinical Overview, June 17, 2005, Azithromycin Prolonged Release Granules CTD.
184. Risk Management Strategy Report: Azithromycin and Taste/Smell Loss, July 6, 2005.
185. Letter from FDA issued 29 September 2006 (received 10 October 2006).
186. Wysowski DK. Increase in deaths related to enterocolitis due to *Clostridium difficile* in the United States, 1999-2002. *Public Health Reports* 2006;121:361-362.
187. *Clostridium difficile*: deaths increase in 2005. Deaths: Office for National Statistics, England and Wales. Available at: <http://www.statistics.gov.uk/cci/nugget.asp?id=1735> Accessed may, 2007.
188. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-2441.
189. Loo VC, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman, MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-2449.
190. Chernak E, Johnson CC, Weltman A, McDonald LC, Wiggs L, Killgore G, et al. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk---four states, 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2005;54(47);1201-1205.
191. Pepin J, Valiquette L, Alary M-E, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pepin K, Chouinard D. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466-472.
192. Morris AM, Jobe BA, Stoney M, Sheppard BC, Deveney CW, Deveney KE. *Clostridium difficile* colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease? *Arch Surg* 2002; 137:1096-1100.
193. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann M-C. Fluoroquinolone use and *Clostridium*-*difficile* associated diarrhea. *Emerging Infect Dis* 2003;9:730-733.
194. Thomas C, Stevenson M, Williamson DJ, Riley TV. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiological data from Western Australia associated with a modified antibiotic policy. *Clin Infect Dis* 2002;35:1457-1462.
195. D. Levy et al, Antibiotics and *C. difficile* Diarrhea in the Ambulatory Care Setting, *Clin. Therapeutics*, 2000; 22 (1): 91-102.
196. G. Cote and A. Buchman, Antibiotic-associated Diarrhea, *Expert Opin. Drug Saf.* (2006) 5(3):361-372.



197. Kuijper E., et al, Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe, Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl. 6): 2-18.
198. Gifford AH and Kirkland KB, Risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea on an adult hematology-oncology ward, Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2006) 25:751–755.
199. Risk Management Strategy Report: Azithromycin and Hypoaesthesia, 13 December 2005.
200. EMEA Volume 3 B Guidelines, Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use, July 2003.
201. Azithromycin Prolonged-Release Granules for Oral Suspension (Azithromycin SR) Module 3.2.P.1. Description and Composition of the Drug Product. 26 Aug 2008.
202. Azithromycin SR Module 2.5 Clinical Overview. 20 Feb 2007.
203. Final Study Report: Protocol A0661107. An Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Single 2-Gram Oral Dose of an Experimental Azithromycin Dihydrate Microspheres Sustained Release Formulation (Zithromax SR) Under Fasting and Fed Conditions in Healthy Volunteers.
204. Final Study Report: Protocol A0661114. An Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of a Standard Meal on the Pharmacokinetics of Azithromycin Sustained Release Oral Powder for Suspension in Healthy Volunteers.
205. Zmax SPC. 12 March 2007.
206. Final Study Report:A0661115. An Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Maalox® on the Pharmacokinetics of Azithromycin Sustained Release Oral Powder for Suspension in Healthy Volunteers
207. Azithromycin SR. Module 2.7, Section 2.7.4, Summary of Clinical Safety. Table 16. 05 Dec 2005.
208. Azithromycin SR, Module 2.7, Section 2.7.4, Summary of Clinical Safety. Appendix I, Table 8.1. 05 Dec 2005.
209. Azithromycin SR. Module 2.7, Section 2.7.4, Summary of Clinical Safety. 05 Dec 2005.
210. Final Study Report: Protocol A0661114. An Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of a Single 2-Gram Dose of Azithromycin Sustained Release Oral Powder for Suspension Between the ICH Drug Supplies and the Phase 3 Study Drug Supplies in Healthy Adult Subjects.
211. Final Study Report: Protocol A0661186. Phase 1, Observer-Blind, Randomized, Parallel Study to Evaluate the Gastrointestinal Tolerability of 2 g Doses of Two Different Sustained-Release Formulations of Azithromycin Compared to a Single 2 g Dose of the Commercial Formulation in Healthy Adult Volunteer.



212. Final Study Report: Protocol A066-087. A crossover Design Study of Serum and WBC Pharmacokinetics of 1500 mg Oral Azithromycin when given over a Five Day or a Three-Day Period in Normal Subjects.
213. Final Study Report: Protocol A0661084. An Open-Label, Randomized, Crossover Pilot Study Evaluating the Pharmacokinetics and Tolerability of a Single 2 gram Dose of a Sustained-Release Formulation of Azithromycin with and without Magnesium Hydroxide Compared to a Single 2 gram Dose of the Commercial Formulation Under Fasted Conditions in Healthy Adult Volunteers
214. ZITHROMAX® (azithromycin tablets and azithromycin for oral suspension) USPI. Junio 2010.
215. Azithromycin Prolonged Release Granules Module 3, June 17, 2005, CMC section
216. Clinical Overview. Azithromycin and P-gp. 24 August 2010.
217. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>.
218. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently isolated or Fastidious bacteria*, 3rd ed. CLSI guideline M45. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015
219. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018
220. Azithromycin SR. Module 2.3, Quality Overall Summary. 29 Aug 2008.
221. Pfizer. Investigator's Brochure. Azithromycin Sustained Release Addendum. Abril de 2006.
222. Final Study Report: Study 9: The Protein Binding of Azithromycin in Human, Dog, Rat, and Mouse Serum.
223. Clinical Overview for Azithromycin Core Data Sheet Changes. December 2011.
224. 2.5 Clinical Overview for azithromycin CDS changes. June 2012.
225. 2.5 Clinical Overview for Azithromycin justification for label update to section 4.4 special warnings and precautions and section 5.1 pharmacodynamic properties with reference to QT prolongation-April 2013.
226. 2.5 Clinical Overview for Azithromycin- Oral update to Posology in relation to Gonorrhoea-May 2013.
227. 2.5 Clinical Overview for Azithromycin- Oral update to Interaction with Antacids and Ergot derivatives – June 2013.



228. 2.5 Clinical Overview for Azithromycin-Core Data Sheet Update Section 4.4 'Warnings and Precautions for Use' and Section 4.8 'Undesirable Effects' For the Risk of DRESS' – December 2015.

229. Periti P, Mazzei T, Mini E, et al. Pharmacokinetic Drug Interactions of Macrolides Clin. Pharmacokinet 1992;23(2): 106-131.

230. 2.5 Clinical Overview for Azithromycin CDS update with Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis (IHPS) November 2015

231. 2.5 Clinical Overview Azithromycin Core Data Sheet Update- Addition of Myasthenia Gravis to Section 4.4 'Special Warnings and Precautions for Use'; April 2016.

232. 2.5 Clinical Overview for Azithromycin CDS Update - Addition of AGEF ADR, March 2017.

233. 2.5 Clinical Overview for Azithromycin CDS Update - Section 4.6 Lactation Update, February 2018.

234. 2.5 Clinical Overview for Azithromycin CDS Update - Correction of Frequency for the DRESS ADR, February 2018.

235. 2.5 Clinical Overview for Azithromycin CDS Update - Updates to Section 4.5, April 2018