

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR – AMPLIA
IPP-A
AZITROCIN®**

TEXTO FINAL DE LA IPP-A

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

AZITROCIN®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Azitromicina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución I
nyectable

Cada frasco ampula con liofilizado contiene:

Azitromicina dihidratada equivalente a	500 mg
de azitromicina	
Excipiente cbp	c.s.
Cada ml contiene 100 mg	

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La azitromicina intravenosa está indicada en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, causada por organismos susceptibles entre ellos, *Legionella pneumophila*, en los pacientes que necesitan terapia intravenosa inicial.

La azitromicina intravenosa esta indicada para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica ocasionada por organismo susceptibles (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma hominis*), en pacientes que necesitan terapia intravenosa inicial.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: macrólidos, ATC código J01FA.

La azitromicina es la primera de una sub-clase de antibióticos macrólidos, conocidos como azálidos químicamente diferentes a la eritromicina. Se deriva de la inserción de un átomo de nitrógeno en un anillo de 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.

El mecanismo de acción de la azitromicina es la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas a través de la unión a la sub-unidad ribosomal 50s y la prevención de la translocación de los péptidos.

La azitromicina demuestra actividad *in vitro* contra una amplia gama de bacterias, incluyendo:

Bacterias aerobias Gram positivas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* beta hemolítico del grupo A), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* alfa hemolítico (grupo viridans) y otros, *Streptococcus* y *Corynebacterium diphtheriae*. La azitromicina demuestra resistencia cruzada con cepas Gram positivas resistentes a la eritromicina, incluyendo *Streptococcus faecalis* (enterococcus) y la mayoría de las cepas de estafilococos meticilina resistentes.

Bacterias aerobias Gram negativas: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, especies de *Acinetobacter*, especies de *Yersinia*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, especies de *Shigella*, especies de *Pasteurella*, *Vibrio cholerae* y *Parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*. La actividad contra *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, especies de *Enterobacter*, *Aeromonas hydrophila* y especies de *Klebsiella* es variable y por lo tanto, se deben hacer exámenes de susceptibilidad. Las especies de *Proteus*, especies de *Serratia*, especies de *Morganella* y *Pseudomonas aeruginosa* son por lo común resistentes.

Bacterias anaerobias: *Bacteroides fragilis* y especies de *Bacteroides*, *Clostridium perfringens*, especies de *Peptococcus* y *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium necrophorum* y *Propionibacterium acnes*.

Organismos de enfermedades transmitidas sexualmente: la azitromicina es activa contra la *Chlamydia trachomatis* y también muestra buena actividad contra *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus ducreyi*.

Otros organismos: *Borrelia burgdorferi* (agente de la enfermedad de Lyme), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, especies de *Campylobacter* y *Listeria monocytogenes*.

Patógenos oportunistas asociados con la infección por VIH: complejo *Mycobacterium avium - intracellulare*, *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*.

Mecanismo de resistencia

Hay dos determinantes de resistencia en aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*: *mef* y *erm*. *Mef* codifica una bomba de eflujo que solamente media la resistencia a macrólidos de 14 y 15 miembros. *Mef* también ha sido descrito en otras especies. El gen *erm* codifica una metiltransferasa 23S-rRNA que añade grupos metilo a la adenina 2058 del 23S rRNA (sistema de numeración de *E. coli* rRNA). El nucleótido metilado está en el dominio V y se ha encontrado que interactúa con lincosamidas y la estreptogramina B, además de los macrólidos, dando como resultando un fenotipo conocido como resistencia MLS_B. *Erm*(B) y *erm*(A) son encontrados en aislamientos clínicos de *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*.

La bomba AcrAB-TolC en *Haemophilus influenzae* es responsable de los niveles innatos más altos de los valores de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) para los macrólidos.

En los aislamientos clínicos, son raras las mutaciones en el rRNA 23S, específicamente en los nucleótidos 2057-2059 ó 2611 en el dominio V o las mutaciones en las proteínas ribosomales L4 ó L22.

Puntos de corte

Los puntos de corte para la CIM (µg/ml) recomendados para la azitromicina por la Normas CLSI - NCCLS son:

Haemophilus spp.: $S \leq 4$ con ninguna recomendación para punto de corte de resistencia*

Streptococcus incluyendo *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*: $S \leq 0.5$, $R \geq 2$

* *La ausencia actual de datos sobre cepas resistentes impide la definición de cualquier categoría distinta a susceptible. Si las cepas arrojan resultados de la CIM distintos a susceptibles, deberán enviarse a un laboratorio de referencia para pruebas adicionales.*

Sensibilidad bacteriana

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para ciertas especies seleccionadas; la información local sobre resistencia es deseable, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Deberá buscarse una opinión experta cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del agente por lo menos en algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Los datos de sensibilidad *in vitro* no siempre se correlacionan con los resultados clínicos.

Especies comúnmente susceptibles

Bacteria aeróbica Gram positiva:

Staphylococcus aureus, *Streptococcus agalactiae*, estreptococos (Grupos C, F, G) y estreptococos del grupo Viridans.

Bacteria aeróbica Gram negativa:

Bordetella pertussis, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae**[§], *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis** y *Neisseria gonorrhoeae*.

Otros:

*Chlamydia pneumoniae**, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae** y *Ureaplasma urealyticum*.

Especies reportadas con resistencia adquirida

Bacterias aeróbicas Gram positivas:

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Nota: La azitromicina demuestra una resistencia cruzada con las cepas Gram positivas resistentes a la eritromicina.

Organismos inherentemente resistentes

Enterobacteriaceae

Pseudomonas

* *especies cuya eficacia ha sido demostrada en estudios clínicos*

§ *especies con susceptibilidad intermedia natural*¹⁻²

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción:

Posterior a la administración oral en humanos, la azitromicina se distribuye ampliamente en el cuerpo; la biodisponibilidad es de aproximadamente 37%. La administración de cápsulas de azitromicina posterior a una comida copiosa disminuye la biodisponibilidad en un 50%. El tiempo para alcanzar el nivel plasmático máximo es de 2 a 3 horas.

Distribución

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

Estudios farmacocinéticos en humanos han demostrado marcadamente, niveles mayores de azitromicina en los tejidos que en el plasma (hasta 50 veces más que la concentración máxima observada en plasma) indicando que el medicamento está fuertemente unido a los tejidos. Concentraciones en tejidos blanco tales como pulmón, amígdalas y próstata excedieron la MIC₉₀ para patógenos probables después de una dosis única de 500 mg.

Eliminación

La vida media de eliminación plasmática terminal refleja de manera fiel la vida media de depleción tisular de 2 a 4 días. Aproximadamente 12%, de una dosis administrada en forma intravenosa, es excretada en la orina durante 3 días como fármaco inalterado, la mayor parte en las primeras 24 horas. La excreción biliar de azitromicina es la principal ruta de eliminación para el medicamento inalterado, luego de la administración oral. Altas concentraciones del medicamento inalterado han sido encontradas en bilis humana, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de desosamina y anillos aglicona y por segmentación del conjugado de cladinosa.

La comparación de ensayos Cromatografía Líquida de Alta presión (HPLC) y microbiológicos en tejidos sugirieron que los metabolitos no juegan ningún rol en la actividad microbiológica de azitromicina.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Geriátricos:

En voluntarios ancianos (>65 años), se observaron valores del ABC ligeramente más altos después del 5º día de tratamiento que los presentados en voluntarios jóvenes (<40 años), sin embargo éstos valores no son considerados clínicamente significativos y por tanto no se recomienda ningún ajuste a la dosis.

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de la azitromicina en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (Tasa de Filtración Glomerular (TFG) de 10 - 80 ml/min) no fue afectada después de la administración de una dosis única de un gramo de azitromicina de liberación inmediata. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el 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 disfunción renal severa (TFG < 10 ml/min) y el grupo con función renal normal.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática de leve (clase A) a moderada (clase B), no hay evidencia de un cambio marcado en la farmacocinética sérica de la azitromicina, comparada con aquellos con función hepática normal. En estos pacientes la eliminación urinaria de azitromicina parece incrementarse, quizá para compensar la reducida depuración hepática.

Se ha observado fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) en varios tejidos (ojos, ganglios de las raíces dorsales, hígado, vesícula, riñón, bazo y/o páncreas) de ratones, ratas y perros que se les suministró múltiples dosis de azitromicina. Se ha observado asimismo fosfolipidosis en la misma cantidad en los tejidos de perros y ratas recién nacidas. Se ha observado que el efecto desaparece al suspender el tratamiento con azitromicina. Se desconoce el significado de este hallazgo tanto para los animales como para los humanos.

6. CONTRAINDICACIONES

El uso de este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la azitromicina, eritromicina, cualquier antibiótico macrólido o ketólido o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Como con cualquier eritromicina y macrólidos, se han reportado raras reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (fatal). Algunas de estas reacciones con azitromicina han resultado en síntomas recurrentes y requirieron largos períodos de observación y tratamiento.

Como el hígado es la principal ruta de eliminación de la azitromicina, el uso de ésta en pacientes con enfermedades hepáticas significativas debe ser cuidadosamente vigilado.

En pacientes que reciben derivados ergotamínicos, se ha producido ergotismo por la coadministración de antibióticos macrólidos. No existen datos sobre la posibilidad de interacción entre los derivados ergotamínicos y la azitromicina. No obstante, debido a una posibilidad teórica de ergotismo, la azitromicina y los derivados ergotamínicos no deben ser co-administrados.

Como con cualquier otra preparación antibiótica, se recomienda la observación de signos de sobreinfección con organismos no sensibles, incluyendo hongos.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la azitromicina, y el rango de severidad puede ir de diarrea moderada a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal en el colon y conducen al crecimiento excesivo de la *C. difficile*.³⁻¹⁶

C. difficile produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas productoras de hipertoxinas de *C. difficile* pueden incrementar la morbilidad y la mortalidad, ya que estas enfermedades pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La DACD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea tras el uso de antibióticos. Se requiere un historial médico cauteloso, dado que la DACD reporta una ocurrencia de hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.³⁻¹⁶

En pacientes con disfunción renal severa (TFG <10 ml/min), se observó incremento de 33% en la exposición sistémica. (ver sección **5. Farmacocinética y Farmacodinamia –Propiedades Farmacocinéticas**)

En el tratamiento con otros macrólidos, se ha observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, confiriendo un riesgo de desarrollo de arritmias o fibrilaciones ventriculares (conocido como Torsades de Pointes). Un efecto similar con la azitromicina no puede ser completamente excluido en pacientes con un alto riesgo de repolarización cardíaca prolongada. (ver sección **9. Reacciones Secundarias y Adversas**).

Administración Intravenosa:

La inyección de Azitromicina se debe reconstituir, diluir, administrar directamente como una infusión intravenosa en no menos de 60 minutos. **No administrar como un bolo intravenoso o una inyección intravenosa.** (Ver sección 13 **dosis y vía de administración** y sección 16 **recomendaciones sobre el almacenamiento**).

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos de motor o utilizar maquinaria.

No existen evidencias de que la azitromicina pueda afectar la capacidad para manejar vehículos de motor u operar maquinaria.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Se han realizado estudios de reproducción animal con dosis altas a moderadas de concentraciones tóxicas para la madre. En estos estudios, no se evidenció el daño del feto, debido a la azitromicina. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en humanos, la azitromicina sólo debe ser administrada durante el embarazo, si es claramente necesario.

No existen datos concernientes a la secreción de leche materna. Como muchos fármacos, la azitromicina es excretada en la leche materna; por lo tanto, ésta no debe ser usada para tratamiento en mujeres en período de lactancia a menos que el médico indique que los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el infante.¹

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

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

En estudios clínicos, los siguientes efectos adversos han sido reportados:

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: en estudios clínicos, han sido ocasionalmente observados episodios pasajeros de neutropenia, pero la relación causal con la azitromicina no ha sido establecida.
- Trastornos del oído y laberinto: Se ha informado de disfunción de la audición (incluyendo pérdida de ésta, sordera y/o tinnitus) en algunos pacientes que recibieron azitromicina. Muchos de éstos efectos ha sido atribuido al uso de dosis altas y por tiempo prolongado en estudios de investigación. En otros casos donde la información de seguimiento de sujetos participando en estos estudios ha estado disponible, la mayoría de los episodios han sido reversibles.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, incomodidad abdominal (dolor/calambres) y flatulencia.
- Trastornos hepato biliares: disfunción del hígado.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: reacciones alérgicas, incluyendo exantema y angioedema.
- Trastornos Generales y en el Sitio de Administración: Dolor local e inflamación en el sitio de infusión.

Los siguientes efectos adversos han sido reportados en asociación con la profilaxis y tratamiento de la infección por Micobacterias del Complejo Avium-Intracellulare (DMAC) en los estudios clínicos:

- Las reacciones adversas más frecuentes (>5% en cualquier grupo de tratamiento) en pacientes infectados con VIH que reciben azitromicina para la profilaxis del DMAC fueron diarrea, dolor abdominal, náusea, flatulencia, vómito, dispepsia, exantema, pruritos, cefalea y artralgia.

En la fase post-comercialización, se reportaron los siguientes efectos indeseables:

- Infecciones e infestaciones: candidiasis y vaginitis.
- Trastornos de sangre y del sistema linfático: trombocitopenia.
- Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxis (raramente fatal) (ver sección **7. Precauciones Generales**)
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Anorexia.
- Trastornos Psiquiátricos: reacciones agresivas, nerviosismo, agitación y ansiedad.
- Trastornos del sistema nervioso: mareos, convulsiones (como han sido vistas con otros macrólidos), cefalea, hiperactividad, [hipoestesia¹⁷](#), parestesia, somnolencia y síncope. Ha habido reportes poco frecuentes de cambios en la percepción del gusto/olfato y/o [pérdida de ellos. No obstante, no se ha establecido una relación causal.²](#)
- Trastornos del oído y laberinto: vértigo.
- Trastornos cardíacos: se han reportado palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular (como se ha observado con otros macrólidos). Han habido reportes poco frecuentes de prolongación del QT y Torsades de Pointes. No se ha establecido una relación causal entre la azitromicina y estos efectos. (ver sección **7. Precauciones Generales**)
- Trastornos vasculares: hipotensión.
- Trastornos gastrointestinales: vómito/diarrea (que raramente causan deshidratación), dispepsia, estreñimiento, colitis pseudo-membranosa, pancreatitis y reportes ocasionales de decoloración de la lengua.
- Trastornos hepatobiliares: Se ha informado de casos de hepatitis e ictericia colestática, así como también pocos casos de necrosis y falla hepática, las cuales raramente han tenido como resultado en la muerte. No obstante, la relación causal no ha sido establecida.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: reacciones alérgicas incluyendo prurito, exantema, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Raramente, han sido reportadas reacciones graves de la piel, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
- Trastornos músculo-esqueléticos y tejidos conectores: artralgia.
- Trastornos renales y urinarios: nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda.
- Trastornos generales y administración local: Se ha reportado astenia, a pesar de que la relación causal no ha sido establecida; asimismo fatiga y malestar.

10. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DE OTRO GÉNERO

Antiácidos: en estudios de farmacocinética que investigaban los efectos de la administración simultánea de antiácidos con azitromicina, no se ha observado ningún efecto de biodisponibilidad, a pesar de que las concentraciones séricas máximas fueron reducidas

aproximadamente 25%. En pacientes que reciben tanto azitromicina y antiácidos, los fármacos no deben ser tomados simultáneamente.

Cetiricina: en voluntarios sanos, la co-administración de un régimen de azitromicina por 5 días con cetiricina 20 mg en un estado estable, no produjo ninguna interacción farmacocinética y ningún cambio significativo en el intervalo QT.

Didanosina (Dideoxinosina): la co-administración de 1200 mg diarios de azitromicina con 400 mg diarios de didanosina en 6 sujetos HIV-positivos, no pareció afectar la farmacocinética del estado estable de la didanosina en comparación con placebo.

Digoxina: se ha informado que algunos de los antibióticos macrólidos alteran el metabolismo microbiano de la digoxina en el intestino de algunos pacientes. Debe tenerse en cuenta que en pacientes que están recibiendo concomitantemente azitromicina (un antibiótico relacionado con los azálidos) y digoxina, existe la posibilidad de que se incrementen los niveles de digoxina.

Zidovudina: dosis únicas de 1000 mg y múltiples de 1200 mg ó 600 mg de azitromicina han tenido pequeños efectos sobre la farmacocinética plasmática o sobre la excreción urinaria de zidovudina o su metabolito glucorónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, su metabolito clínicamente activo, en las células mononucleares periféricas de la sangre. La significancia clínica de este descubrimiento no está clara, pero pudiera beneficiar a los pacientes.

La azitromicina no interactúa significativamente con el sistema citocromo hepático P450. No se cree que se experimenten interacciones farmacocinéticas, como se ha evidenciado con la eritromicina y otros macrólidos. La inducción o inactivación del citocromo P450 hepático a través del complejo citocromo-metabolito no ocurre con la azitromicina.

Ergotamínicos: debido a la posibilidad teórica de ergotismo, no se recomienda el uso concomitante de la azitromicina con los derivados ergotamínicos. (ver sección **7. Precauciones Generales**)

Se han efectuado estudios de farmacocinética entre la azitromicina y los siguientes fármacos que se conoce alteran significativamente el metabolismo mediado por el citocromo P450:

Atorvastatina: la coadministración de atorvastatina (10 mg diarios) y azitromicina (500 mg diarios) no altera las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina (basado en un estudio de inhibición de HMG CoA-reductasa).

Carbamazepina: en un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, no se observaron efectos significativos en los niveles plasmáticos de la carbamazepina o su metabolito activo en pacientes que recibían concomitantemente azitromicina.

Cimetidina: en un estudio farmacocinético que investigaba los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada 2 horas antes de la azitromicina, no se observó alteración de la farmacocinética de la azitromicina.

Anticoagulantes orales del tipo Cumarina: en un estudio de interacción farmacocinética, la azitromicina no altera el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada en voluntarios sanos. Se han recibido reportes de anti-coagulación potenciada después de la fase de post-comercialización, producida por la co-administración de azitromicina y anticoagulantes orales del tipo de la cumarina. Aún cuando una relación causal aún no ha sido establecida, se debe considerar el monitoreo del tiempo protrombina, cuando se use concomitantemente azitromicina en pacientes que reciben este tipo de anticoagulantes.

Ciclosporina: en un estudio de farmacocinética en voluntarios sanos que se les administró una dosis única oral de 500 mg de azitromicina por 3 días y también una dosis oral única de 10 mg/Kg. de ciclosporina, se observó que la C_{max} de ciclosporina y el ABC_{0-5} se elevaron

significativamente. Consecuentemente, se debe tener precaución al considerar la administración concurrente de estos fármacos. Si la co-administración de estos fármacos es necesaria, los niveles de ciclosporina deberán ser monitoreados y ajustados conforme sea necesario.

Efavirenz: la co-administración de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días, no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Fluconazol: la co-administración 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 vida media de la azitromicina no se modificó con la co-administración de fluconazol; no obstante, se observó una reducción clínicamente insignificante en la C_{max} de azitromicina (18%).

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

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

Midazolam: en voluntarios sanos, la co-administración de azitromicina 500 mg diarios durante 3 días no mostró cambios clínicamente significativos en la farmacocinética y farmacodinamia de midazolam 15 mg en dosis única.

Nelfinavir: la co-administración de la azitromicina (1200 mg) y el nelfinavir en un estado estable (750 mg, tres veces al día) produjo un incremento en las concentraciones de azitromicina. No se presentaron efectos adversos clínicamente significativos y tampoco se requirió un ajuste de la dosis.

Rifabutina: la co-administración de la azitromicina y rifabutina no afectó la concentración en el suero de ninguno de los dos fármacos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante de azitromicina y rifabutina. A pesar de que la neutropenia ha sido asociada al uso del rifabutina, no se ha establecido ninguna relación entre la combinación de ambos fármacos. (ver sección **9. Reacciones Secundarias y Adversas**)

Sildenafil: en voluntarios masculinos, normales y sanos, no hubo evidencia de efectos de la azitromicina (500 mg en dosis diarias y únicas durante 3 días) en el ABC y la C_{max} de sildenafil o su principal metabolito circulante.

Terfenadina: Los estudios farmacocinéticos no han reportado evidencia de interacción entre la azitromicina y la terfenadina. Se han presentado raros casos donde la posibilidad de tal interacción no puede ser del todo excluida; sin embargo, no hubo evidencia específica de que tal interacción haya ocurrido.

Teofilina: no hay evidencia de interacción farmacocinética, debido a la co-administración de la azitromicina y la teofilina en estudios realizados a voluntarios sanos.

Triazolam: en 14 voluntarios sanos, la co-administración de 500 mg de azitromicina en el día 1 y 250 mg en el día 2 con 0.125 mg de triazolam en el día 2, no ha tenido ningún efecto significativo en cualquiera de las variables farmacocinéticas para el triazolam, en comparación entre el triazolam y el placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazol: la co-administración de trimetoprim/sulfametoxazol dosis única (160 mg/800 mg) durante 7 días con una dosis única de azitromicina de 1200 mg en el día 7, no ha tenido efectos en las máximas concentraciones, exposición total o excreción urinaria del

trimetoprim o sulfametoxazol. Las concentraciones en suero de azitromicina fueron similares a aquellas vistas en otros estudios.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Anormalidades clínicamente significativas (independientemente de la interacción con el fármaco) presentadas durante los estudios clínicos, fueron reportadas de la siguiente manera: con una incidencia mayor al 1%: decremento en los niveles de hemoglobina, hematocrito, linfocitos, neutrófilos y glucosa en sangre, elevación en los niveles de creatinina sérica, fosfocinasa, potasio, ALT, GGT, AST, BUN, creatinina, glucosa en sangre, cuenta plaquetaria, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos; con una incidencia menor al 1%: leucopenia, neutropenia, decremento en los niveles de sodio, potasio, cuenta plaquetaria, monocitos elevados, basófilos, bicarbonato, fosfatasa alcalina sérica, bilirrubina, DHL y fosfato. La mayoría de los sujetos con creatinina sérica elevada también presentaron valores anormales en el estado basal.

Durante el seguimiento, los cambios en las pruebas de laboratorio aparecieron como irreversibles.

En los estudios clínicos de dosis múltiples que involucraron a más de 5000 pacientes, 4 pacientes discontinuaron la terapia debido a anomalías en las enzimas hepáticas y un paciente debido a anomalías de la función renal, relacionadas con el tratamiento.

12. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. La azitromicina no ha mostrado efectos mutagénicos en pruebas de laboratorio estándar: ensayo de linfoma en ratón, ensayo de linfocitos clastogénicos en humanos, y ensayo de médula ósea clastogénica en ratón. No existe evidencia de daño a la fertilidad a causa de la azitromicina.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para el tratamiento de pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) causada por los patógenos indicados, la dosis recomendada de azitromicina intravenosa es de 500 mg en una dosis diaria única por vía IV durante al menos dos días. Al tratamiento intravenoso le debe seguir la administración de azitromicina oral en dosis diaria única de 500 mg para completar un curso de 7 a 10 días de tratamiento. El momento del cambio a tratamiento oral se hará a juicio del médico y de acuerdo a la respuesta clínica.

Para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad pélvica inflamatoria EPI causada por los patógenos indicados, la dosis recomendada de azitromicina intravenosa es de 500 mg en dosis única por vía IV durante uno o dos días. Al tratamiento intravenoso debe seguirle azitromicina oral a dosis diaria única de 250 mg para completar un curso de tratamiento de 7 días. El momento del cambio a tratamiento oral se hará a juicio del médico y de acuerdo a la respuesta clínica. Si se sospecha la presencia de patógenos anaerobios, puede administrarse un agente anaerobio antimicrobiano en combinación con azitromicina.

Administración intravenosa: Después de reconstituirse y diluirse, la vía recomendada de administración de azitromicina intravenosa es sólo por infusión IV. No debe administrarse como un bolo intravenoso o en inyección intramuscular (ver la Sección 7 **Precauciones generales** y sección 16 **Recomendaciones sobre el almacenamiento**).

La concentración y la velocidad de la infusión de azitromicina intravenosa (IV) debe ser ya sea 1 mg/ml durante 3 horas ó 2 mg/ml durante 1 hora. Una dosis intravenosa de 500 mg de azitromicina debe infundirse durante un mínimo de una (1) hora.

En niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina solución inyectable, en el tratamiento de infecciones en los niños.

En ancianos:

Es usada la misma dosis que en pacientes adultos.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario hacer un ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (índice de filtración glomerular (TFG) 10 - 80 ml/min). Se debe tener precaución cuando se administra azitromicina a pacientes con insuficiencia renal severa (TFG < 10 ml/min) (ver la sección 7 **Precauciones generales** y sección 5 **Farmacocinética y farmacodinamia**)

Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada puede usarse la misma dosis que en pacientes con función hepática normal (ver la sección **Precauciones generales**)

Incompatibilidades

No deben añadirse otras sustancias, aditivos o medicamentos intravenosos a la solución inyectable de azitromicina, ni administrarse simultáneamente a través de la misma línea intravenosa.

Instrucciones de manejo

Reconstitución

La solución intravenosa se reconstituye adicionando 4.8 ml de agua esterilizada para inyección al frasco ampola de 500mg y se debe agitar el frasco hasta que se haya disuelto todo el fármaco. Debido a que la azitromicina solución inyectable es suministrada al vacío, se recomienda utilizar una jeringa estándar de 5 ml (no automática) para asegurar que la cantidad exacta de 4.8 ml de agua esterilizada para inyectables se distribuya. Cada ml de solución reconstituida contiene 100 mg de azitromicina.

Las pruebas de estabilidad químicas y físicas en uso del producto reconstituido han sido demostradas durante 24 horas a una temperatura menor de 30° C. Al diluirse de acuerdo con las instrucciones, la solución permanece química y físicamente estable durante 24 horas o a una temperatura menor de 30° C o bien durante 7 días si se almacena en refrigeración a 5° C.

No obstante, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, los plazos y condiciones de almacenamiento antes del uso son la responsabilidad del usuario, y normalmente no serán más de 24 horas a una temperatura entre 2 y 8° C, salvo que la reconstitución y dilución haya tenido lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

Diluya la solución antes de administrarse como se indica a continuación:

Dilución

Para obtener azitromicina en un rango de concentración de 1.0-2.0 mg/ml, se debe transferir 5 ml de la solución de 100 mg/ml de azitromicina a la cantidad apropiada de cualquiera de los diluyentes listados a continuación.

Concentración Final de la Solución (mg/ml)	Cantidad de Diluyente (ml)
1.0 mg/ml	500 ml
2.0 mg/ml	250 ml

La solución reconstituida puede diluirse con:

Solución salina normal (cloruro de sodio al 0.9%)
Solución salina a 1/2 potencia (cloruro de sodio al 0.45%)
Dextrosa en agua al 5%
Solución de Lactato de Ringer
Dextrosa al 5% en solución salina normal a 1/2 potencia (cloruro de sodio al 0.45%) con 20 mEq de KCl
Dextrosa al 5% en solución de Lactato de Ringer
Dextrosa al 5% en solución salina normal a 1/3 potencia (cloruro de sodio al 0.3%)
Dextrosa al 5% en solución salina normal a 1/2 potencia (cloruro de sodio al 0.45%)

Se deberá inspeccionar visualmente antes de su administración que los productos parenterales no contengan partículas. Si es evidente que existen partículas en los fluidos reconstituidos, la solución deberá ser desechada.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los eventos adversos experimentados en dosis más altas que las recomendadas, fueron similares a aquellos observados en las dosis normales indicadas. En caso de una sobredosis, las medidas generales sintomáticas y de apoyo están indicadas tal y como se requieran.

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco ampula con liofilizado con 500mg de azitromicina.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
Literatura exclusiva para médicos.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A. de C. V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
[Zona Industrial](#), C. P. 50140
Toluca, Edo. de México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. SSA	Clave IPP
286M2004 SSA IV	

® Marca Registrada

REFERENCIAS

(Esta información NO aparecerá en la versión publicada de la IPP)

1. Azithromycin Tablets and Azithromycin for Oral Suspension US Package Insert (70-5179-00-4), January 2004. [CDS Ref. 183]
2. Risk Management Strategy Report: Azithromycin and Taste/Smell Loss, dated July 6, 2005. [CDS Ref.184]
3. Carta de la FDA emitida 29 Septiembre 2006 (Recibida 10 Octubre 2006). [CDS Ref. 185]
4. Wysocki DK. Increase in deaths related to enterocolitis due to Clostridium difficile in the United States, 1999-2002. Public Health Reports 2006, 121: 361-362. [CDS Ref. 186]
5. Clostridium difficile: deaths increase in 2005. Deaths: Office for National Statistics, England and Wales. Available at: <http://www.statistics.gov.uk/ci/nugget.asp?id=1735> Accesada Mayo, 2007. [CDS Ref. 187]
6. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Jr Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxic gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med 2005; 353: 2433-2441. [CDS Ref. 188]
7. 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. [CDS Ref. 189]
8. Chernak E, Johnson C, 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. [CDS Ref. 190]
9. 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 Québec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004; 171: 466-472. [CDS Ref. 191]
10. Morris AM, Jobe BA, Stoney M, Sheppard BC, Deveney CW, Deveney KE. Clostridium difficile colitis: and increasingly aggressive pathogenic disease? Arch Surg 2002; 137:1096-1100. [CDS Ref. 192]
11. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann M-C. Fluoroquinolone use and Clostridium difficile associated diarrhea. Emerging Infect Dis 2003; 9: 730-733. [CDS Ref. 193]
12. 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. [CDS Ref. 194]
13. D. Levy et al. Antibiotics and C. difficile Diarrhea in the Ambulatory Care Setting. Clin. Therapeutics, 2000; 22 (1): 91-102. [CDS Ref. 195]
14. G. Cote and A. Buchman. Antibiotic-associated Diarrhea. Expert Opin. Drug Saf. (2006) 5 (3): 361-372. [CDS Ref. 196]
15. Kuijper F et al. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe, Clin Microbiol Infect 2006, 12 (suppl. 6): 2-18. [CDS Ref. 197]
16. 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. [CDS Ref. 198]
17. Risk Management Strategy Report: Azithromycin and Hypoaesthesia, 13 Diciembre 2005. [CDS Ref. 199]

PARA CONTROL INTERNO DE PFIZER

(Esta información NO aparecerá en la versión publicada de la IPP)

Elaboró:	QFB. Juan Carlos Pérez Lozada
Fecha:	Octubre 30, 2009
Revisó:	Dr. Ruben Orrantia / 19 de Noviembre de 2009
Aprobó:	Dr. Ruben Orrantia / 19 de Noviembre de 2009
Documento Base:	CDS 177 (Agosto 28, 2007)
Fecha de Sometimiento:	
Fecha de Aprobación:	
Motivo de cambio:	Actualización en los siguientes rubros: Farmacocinética y Farmacodinamia, Precauciones generales, Restricciones de uso durante el Embarazo y Lactancia, Reacciones Secundarias y Adversas, Alteraciones en los Resultados de las Pruebas de Laboratorio, Precauciones y Relación con efecto de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre Fertilidad. / Corrección al domicilio del Laboratorio.