

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

AZITROCIN®

Azitromicina

Tableta

500 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

AZITROCIN®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Azitromicina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Azitromicina dihidratada equivalente a 500 mg
de azitromicina

Excipiente cbp 1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La azitromicina está indicada para infecciones causadas por patógenos sensibles en las infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo bronquitis y neumonía, en infecciones odontoestomatológicas, en infecciones de la piel y tejidos blandos, en otitis media aguda e infecciones del tracto respiratorio superior, incluyendo sinusitis y faringitis/amigdalitis (La penicilina es generalmente el medicamento de elección en el tratamiento de la faringitis causada por *Streptococcus pyogenes*, incluyendo la profilaxis de fiebre reumática. La azitromicina, en general, es efectiva para erradicar los estreptococos de la orofaringe, no obstante, hoy en día no existen datos que establezcan la eficacia de la azitromicina y la prevención subsecuente de fiebre reumática).

En enfermedades de transmisión sexual en hombres y mujeres, la azitromicina está indicada para el tratamiento de infecciones genitales no complicadas causadas por *Chlamydia trachomatis*. También está indicada para el tratamiento del chancroide causado por *Haemophilus ducreyi* e infecciones genitales no complicadas causadas por *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistente; se debe excluir la infección concurrente por *Treponema pallidum*.

La azitromicina está indicada, ya sea sola o en combinación con rifabutina, para la profilaxis de la infección causada por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC, por sus siglas en inglés); una infección oportunista prevalente en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en etapa avanzada.

La azitromicina está indicada en combinación con el etambutol para el tratamiento de la infección por MAC diseminada (DMAC, por sus siglas en inglés), infección típica en pacientes con HIV en etapa avanzada.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

Absorción

Tras la administración oral en humanos, la azitromicina es ampliamente distribuida en el organismo; su biodisponibilidad es de aproximadamente 37%. La administración de la azitromicina en cápsulas después de una comida completa, reduce la biodisponibilidad en al menos un 50%. El tiempo en alcanzar la concentración máxima en el plasma es de 2 a 3 horas.

Distribución

En estudios con animales, se han observado altas concentraciones de azitromicina en los 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 niveles notablemente mayores de azitromicina en los tejidos que en plasma (hasta 50 veces más que la concentración máxima observada en plasma) indicando que el medicamento está fuertemente unido a los tejidos. Las concentraciones en tejidos blancos como pulmón, amígdalas y próstata excedieron la concentración inhibitoria mínima (CIM)₉₀ para patógenos probables después de una dosis única de 500 mg.

Después de la administración oral de las dosis diarias de 600 mg de azitromicina, la C_{máx} fue de 0.33 µg/mL y 0.55 µg/mL en el día 1 y el día 22, respectivamente. Las concentraciones medias máximas observadas en leucocitos, el mayor lugar de infección diseminada causada por MAC, fueron de 252 µg/mL (± 49%) y permanecieron sobre 146 µg/mL (± 33%) por 24 horas en estado estable.

Metabolismo:

La mayoría de la azitromicina sistémica disponible se excreta sin cambios en la bilis. No se han realizado estudios *in vitro* e *in vivo* para evaluar el metabolismo de la azitromicina.

Eliminación

La vida media de eliminación plasmática terminal refleja de manera fiel la vida media de agotamiento en los tejidos 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 la 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 la bilis humana, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, hidroxilación de desosamina y anillos aglicona, y segmentación del conjugado de cladinosa.

La comparación de ensayos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) y microbiológicos en tejidos sugirieron que los metabolitos no juegan ningún rol en la actividad microbiológica de azitromicina.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada (>65 años), los valores del área bajo la curva (ABC) fueron observados después de 5 días de tratamiento y estaban ligeramente más altos que los presentados en voluntarios jóvenes (<40 años), sin embargo, estos valores no son considerados clínicamente significativos, por tanto, no se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de la azitromicina en sujetos con tasa de filtración glomerular (TFG) de 10-80 mL/min no fue afectada después de la administración de una dosis única de 1 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 TFG <10 mL/min y TFG >80 ml/min.

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, comparado con aquellos con función hepática normal. En estos pacientes la depuración urinaria de azitromicina parece incrementarse, quizá para compensar la reducida depuración hepática.

Propiedades Farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: macrólidos, código ATC: J01FA.

Modo de acción

La azitromicina es la primera de una subclase de antibióticos macrólidos, conocidos como azálidos 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.

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

Electrofisiología cardíaca

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

Mecanismo de resistencia

Los dos mecanismos de resistencia a macrólidos que se encuentran de forma más frecuente, y que incluyen la azitromicina, son modificaciones del sitio de acción (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-(N₆) post-transcripcional de adenina al nucleótido A2058 (sistema de numeración de *Escherichia coli*) del ARNr 23S por metilasas codificadas por genes *erm* (eritromicina ribosoma metilasa). Las modificaciones ribosómicas a menudo determinan la resistencia cruzada (fenotipo MLS_B) a otras clases de antibióticos, cuyos centros de unión ribosómica se superponen con los de los macrólidos: las lincosamidas (incluida clindamicina) y las estreptograminas B (lo que incluye, por ejemplo, el componente quinupristina de quinupristina/dalfopristina). Distintos genes *erm* se presentan en diferentes especies bacterianas, en particular estreptococo y estafilococo. La susceptibilidad a los macrólidos también se puede ver afectada por cambios mutacionales encontrados menos frecuentemente 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 gran subunidad ribosómica.

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

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

La prueba de susceptibilidad se debe realizar utilizando métodos estándar de laboratorio, como los descritos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Lo anterior incluye métodos de dilución (determinación de la 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 se pruebe a temperatura ambiente para asegurar el pH fisiológico del medio de cultivo. 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.

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

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
Estreptococos ^a	≤ 0.5	1	≥ 2

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

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

Incubación a temperatura ambiente.

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

Fuente: CLSIM45, 2015; CLSIM100, 2018.

También se puede determinar la susceptibilidad mediante el método de difusión en disco. De este modo, se miden 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.

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
Estreptococos ^a	≥ 18	14 - 17	≤ 13

Criterio de interpretación del CLSI de la zona de discos

Organismo	Diámetro de la zona de inhibición del disco (mm)		
	Susceptible	Intermedio	Resistente
^a Incluye <i>Streptococcus pneumoniae</i> , estreptococo β-hemolítico y estreptococo viridans. Incubación a temperatura ambiente. CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; mm = Milímetros. Fuente: CLSIM45, 2015; CLSIM100, 2018.			

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

Rangos de control de calidad para pruebas de susceptibilidad de azitromicina

CIM por microdilución en caldo	
Organismo	Rango de control de calidad (azitromicina mg/L)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1 - 4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.5 - 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.06 - 0.25
Diámetro de la zona de inhibición del disco (disco con 15 µg)	
Organismo	Rango de control de calidad (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13 - 21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21 - 26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19 - 25
Incubación a temperatura ambiente. CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; CIM = Concentración inhibitoria mínima; mm = Milímetros. Fuente: CLSIM100, 2018.	

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 de EUCAST

	CIM (mg/L)	
	Susceptible	Resistente
Especies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
Estreptococo β-hemolítico ^a	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25	> 0.5

^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.pdf

Espectro Antibacteriano:

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

La azitromicina demuestra resistencia cruzada con aislados gram-positivos resistentes a la eritromicina. Tal como se señaló anteriormente, algunas modificaciones ribosómicas determinan la resistencia cruzada a otras clases de antibióticos, cuyos centros de unión ribosómica se superponen con los de los macrólidos: las lincosamidas (incluida la

clindamicina) y las estreptograminas B (lo 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 el caso de *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, además de los estreptococos viridans y *Streptococcus agalactiae*.

Los organismos que comúnmente son susceptibles a la azitromicina incluyen:

Bacterias gram-positivas aeróbicas 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 los estreptococos del grupo 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**. Las especies de *Pseudomonas* y la mayoría de *Enterobacteriaceae* son inherentemente resistentes a la azitromicina, aunque se ha usado azitromicina para tratar infecciones por *Salmonella enterica*.

Anaerobios: *Clostridioides perfringens*, especies de *Peptostreptococcus* y *Prevotella bivia*.

Otras especies de bacterias: *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*.

*Se ha demostrado en ensayos clínicos la eficacia de azitromicina en comparación con las especies indicadas.

6. CONTRAINDICACIONES

El uso de este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la azitromicina, eritromicina, cualquier macrólido o antibióticos cetólidos o a cualquier otro excipiente contenido en la fórmula.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Hipersensibilidad

Al igual que con la eritromicina y otros macrólidos, se han reportado raras reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (raramente fatal), reacciones dermatológicas, incluyendo pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (raras veces fatal), y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés). Algunas de estas reacciones con la azitromicina han resultado en síntomas recurrentes y requirieron largos períodos de observación y tratamiento.

Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe proporcionar el tratamiento adecuado. Los médicos deben estar en conocimiento de que se puede producir la reaparición de los síntomas de alergia cuando se interrumpe el tratamiento sintomático.

Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal ruta de eliminación de la azitromicina, el uso de la azitromicina debe realizarse con precaución en los pacientes con enfermedad hepática significativa.

Se ha informado de anormalidades en la función hepática, hepatitis, ictericia colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunas de las cuales han producido la muerte. Suspenda inmediatamente la azitromicina si se presentan signos y síntomas de hepatitis.

Estenosis hipertrófica de píloro infantil (IHPS)

Tras el uso de azitromicina en recién nacidos (tratamiento hasta los 42 días de vida), se ha reportado estenosis hipertrófica de píloro infantil (IHPS). Los padres y las personas encargadas del cuidado del niño deben ser informados de contactar con su médico en caso de que se presente vómito o irritabilidad con la alimentación.

Se ha encontrado una asociación entre EHP y el uso materno de macrólidos durante la última etapa del embarazo.

Derivados ergotamínicos

En pacientes que reciben derivados ergotamínicos, se ha producido ergotismo por la administración concomitante de algunos 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 derivados ergotamínicos no deben ser administrados concomitantemente.

Infecciones sobre agregadas

Al igual que con cualquier antibiótico, se recomienda la observación de signos de Infecciones sobre agregadas con organismos no susceptibles, incluyendo hongos.

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la azitromicina, y puede variar en gravedad desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y conducen al sobrecrecimiento de la *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la CDAD. Las cepas de *C. difficile* que producen hipertoxinas causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y requerir de colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cauteloso, ya que se ha reportado la presencia de CDAD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Insuficiencia renal

En pacientes con TFG <10 mL/min, se observó incremento del 33% en la exposición sistémica a azitromicina (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado repolarización cardíaca prolongada y del intervalo QT, generando un riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsades de pointes, en pacientes bajo tratamiento con macrólidos, lo que incluye azitromicina (Ver sección Reacciones Secundarias y Adversas). Los prescriptores deben considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT que podría ser fatal al sopesar los riesgos y beneficios de la azitromicina para grupos de riesgo, incluidos:

- Pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o documentada.
- Pacientes que actualmente reciben tratamiento con otras sustancias activas conocidas por prolongar el intervalo QT, como antiarrítmicos de clases IA y III, agentes antipsicóticos, antidepresivos y fluoroquinolonas.

- Pacientes con alteraciones electrolíticas, particularmente en casos de hipocalcemia e hipomagnesemia.
- Pacientes con bradicardia, arritmia o insuficiencia cardíaca clínicamente relevante.
- Pacientes edad avanzada: los pacientes edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados al medicamento.

Miastenia gravis

Las exacerbaciones de los síntomas de la miastenia gravis se han reportado en pacientes que reciben tratamiento con azitromicina.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

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

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

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

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

Lactancia

La limitada información disponible de la literatura publicada indica que la azitromicina está presente en la leche materna a una dosis diaria mediana 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.

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.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

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

Se han reportado los siguientes efectos adversos en estudios clínicos:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Se han observado ocasionalmente episodios transitorios de neutropenia leve en estudios clínicos.

Trastornos del oído y laberinto: Se ha reportado alteración de la audición (incluyendo pérdida de la audición, sordera y/o tinnitus) en algunos pacientes a quienes se les administró azitromicina. Muchos de estos casos se han asociado con el uso prolongado de dosis altas en estudios de investigación. En los casos en los que se contó con información de seguimiento, la mayoría de estos eventos fueron reversibles.

Trastornos gastrointestinales: Náusea, vómito, diarrea, heces de consistencia blanda, malestar abdominal (dolor/calambres) y flatulencia.

Trastornos hepatobiliares: Función hepática anormal.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Reacciones alérgicas, incluyendo exantema y angioedema.

Los siguientes efectos adversos han sido reportados en asociación con estudios clínicos sobre la profilaxis y el tratamiento de la DMAC:

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

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

Infecciones e infestaciones: Moniliasis y vaginosis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune: Anafilaxia (rara vez fatal) (Ver sección Precauciones Generales).

Trastornos metabólicos y nutricionales: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos: Reacción agresiva, nerviosismo, agitación y ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso: Mareo, convulsiones, cefalea, hiperactividad, hipoestesia, parestesia, somnolencia y síncope.

Ha habido pocos reportes de trastorno y/o pérdida del gusto/olfato.

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

Trastornos cardíacos: Se han reportado palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular. Ha habido algunos reportes de prolongación del intervalo QT y de taquicardia ventricular helicoidal (Torsades de pointes) (Ver sección Precauciones Generales).

Trastornos vasculares: Hipotensión.

Trastornos gastrointestinales: Vómito/diarrea (rara vez dando como resultado deshidratación), dispepsia, estreñimiento, colitis pseudomembranosa, pancreatitis y casos raros de decoloración de la lengua.

Trastornos hepatobiliares: Se ha reportado hepatitis e ictericia colestática, así como casos raros de necrosis hepática e insuficiencia hepática, que han resultado en muerte (Ver sección Precauciones Generales).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Reacciones alérgicas, incluyendo prurito, exantema, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Rara vez se han reportado reacciones adversas graves cutáneas, incluyendo eritema multiforme, PEAG, SSJ, NET y DRESS.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia.

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

Trastornos generales y del sitio de administración: Astenia, fatiga y malestar general.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Antiácidos

En un estudio farmacocinético que investigó los efectos de la administración simultánea de antiácidos con azitromicina, no se vio ningún efecto sobre la biodisponibilidad general, aunque las concentraciones séricas máximas se redujeron en aproximadamente un 24%. En pacientes que reciben tanto azitromicina y antiácidos, los medicamentos no deben tomarse simultáneamente.

Cetirizina

En voluntarios sanos, la administración concomitante de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg en estado estable, no provocó una interacción farmacocinética ni cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina (Dideoxiinosina)

La administración concomitante de 1200 mg/día de azitromicina con 400 mg/día de didanosina en seis sujetos VIH-positivos, no pareció afectar la farmacocinética en estado estable de la didanosina en comparación con placebo.

Digoxina y colchicina

La administración concomitante de antibióticos macrólidos incluyendo la azitromicina con los sustratos de la glicoproteína-P, tales como la digoxina y la colchicina, se ha informado que resulta en el aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína-P. Por lo tanto, si la azitromicina y los sustratos de la glicoproteína-P, como la digoxina se administran concomitantemente, se debe considerar la posibilidad de la elevación de las concentraciones séricas de digoxina. Se requiere la supervisión clínica, y posiblemente niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y después de la suspensión de su administración.

Derivados ergotamínicos

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos (ver sección Precauciones Generales).

Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg de azitromicina y dosis múltiples de 1200 o 600 mg de azitromicina han tenido poco efecto sobre la farmacocinética del plasma o la excreción urinaria de la zidovudina o su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en las células mononucleares periféricas de la sangre. El significado clínico de este descubrimiento no está claro, pero puede ser benéfico para los pacientes.

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

Se han efectuado estudios de farmacocinética entre la azitromicina y los siguientes fármacos que se sabe son metabolizados significativamente por el citocromo P450.

Atorvastatina

La administración concomitante con atorvastatina (10 mg diarios) y azitromicina (500 mg diarios) no alteró las concentraciones del plasma de la atorvastatina (basado en un estudio de inhibición de HMG CoA-reductasa). Sin embargo, se ha informado de casos después de la comercialización de rabdomiólisis en pacientes a los que se administraba azitromicina con estatinas.

Carbamazepina

En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, no se observaron efectos significativos en los niveles plasmáticos de la carbamazepina o de 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, sobre la farmacocinética de la azitromicina, no se observó alteración de la farmacocinética de la azitromicina.

Anticoagulantes orales de 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 en la fase de post-comercialización de anticoagulación potenciada, producida por la administración concomitante de azitromicina con anticoagulantes orales del tipo cumarina. Aunque no se ha establecido una relación causal; se debe considerar el monitoreo del tiempo de protrombina, cuando se use la azitromicina en pacientes que reciben este tipo de anticoagulantes.

Ciclosporina

En un estudio de farmacocinética en voluntarios sanos a quienes se les administró una dosis oral de 500 mg de azitromicina al día por 3 días y posteriormente se les administró una dosis oral única de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó que la C_{max} y el ABC_{0-5} resultante de ciclosporina se elevaron significativamente. Por lo tanto, se debe tener precaución al considerar la administración concurrente de estos fármacos. Si la administración concomitante de estos fármacos es necesaria, los niveles de ciclosporina deberán ser monitoreados y ajustados conforme sea necesario.

Efavirenz

La administración concomitante de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg al día de efavirenz durante 7 días, no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

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 vida media de la azitromicina no se modificó con la administración concomitante de fluconazol; sin embargo, se observó una disminución clínicamente insignificante, en la C_{max} de la azitromicina (18%).

Indinavir

La administración concomitante 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 administración concomitante de azitromicina 500 mg/día durante 3 días no mostró cambios clínicamente significativos en la farmacocinética y farmacodinamia del midazolam 15 mg en dosis única.

Nelfinavir

La administración concomitante de 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 administración concomitante de la azitromicina y rifabutina no afectó la concentración en el suero de ningún fármaco.

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 causal entre la combinación con azitromicina (Ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

Sildenafil

En voluntarios masculinos, normales y sanos, no hubo evidencia de efectos de la azitromicina (500 mg al día durante 3 días) en el ABC y la C_{máx} del sildenafil o su principal metabolito circulante.

Terfenadina

Estudios farmacocinéticos no han reportado evidencia de interacción entre la azitromicina y la terfenadina. Se han presentado pocos casos en donde no puede excluirse por completo la posibilidad de dicha interacción; sin embargo, no hubo evidencia específica de que tal interacción haya ocurrido.

Teofilina

No hay evidencia de interacción farmacocinética clínicamente significativa, debido a la coadministración de la azitromicina y la teofilina en estudios realizados con voluntarios sanos.

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de 500 mg de azitromicina el día 1 y 250 mg en el día 2 con 0.125 mg de triazolam en el mismo día 2, no se observó un efecto significativo en cualquiera de las variables farmacocinéticas para el triazolam, en comparación entre el triazolam y placebo.

Trimetoprima/sulfametoxazol

La administración concomitante de trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días con una dosis de azitromicina de 1200 mg en el día 7, no tuvo efectos significativos en las concentraciones máximas, exposición total o excreción urinaria del trimetoprim o sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a aquellas vistas en otros estudios.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Anormalidades de laboratorio:

En sujetos con valores basales normales, se registraron las siguientes anomalías de laboratorio clínicamente significativas (independientemente de su relación con el fármaco) con azitromicina en gránulos de liberación prolongada para los ensayos clínicos con suspensión oral:

- Con una incidencia $\geq 1\%$: aumento de basófilos, eosinófilos, monocitos y neutrófilos, disminución del bicarbonato; linfocitos anormales

- Con una incidencia de $< 1\%$: aumento de la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bicarbonato, bilirrubina, urea, cloruro, creatinina, glucosa y las plaquetas, disminución del hematocrito, potasio anormal, sodio y recuento de leucocitos.

Cuando se proporcionó el seguimiento, los cambios en las pruebas de laboratorio parecieron ser reversibles.

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 del hígado y un paciente debido a anomalías de la función renal, relacionadas con el tratamiento.

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

Se ha observado fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) en varios tejidos (por ejemplo, los ojos, los ganglios de la raíz dorsal, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo, y/o páncreas) de ratones, ratas y perros que recibieron dosis múltiples de la azitromicina. Se vio fosfolipidosis en la misma medida en los tejidos de ratas y perros recién nacidos. El efecto ha demostrado ser reversible tras la interrupción del tratamiento. La importancia del hallazgo para los animales y humanos se desconoce.

Fertilidad

En estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas, se observó una disminución en las tasas de preñez después de la administración de azitromicina. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en seres humanos.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La azitromicina oral debe administrarse como dosis única diariamente y el periodo de administración de la dosis con respecto a la infección se establece de la siguiente manera:

La azitromicina en tabletas puede ser administrada con o sin alimentos. Las tabletas deben ingerirse completas.

En adultos:

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

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

Para el tratamiento de infecciones por DMAC en pacientes con infección por VIH avanzada, la dosis recomendada es de 600 mg una vez al día. Azitromicina se debe administrar en combinación con otros agentes antimicrobianos que hayan mostrado actividad *in vitro* en contra de MAC, tales como etambutol a la dosis aprobada.

Para cualquier otra indicación en que la formulación sea administrada por vía oral, la dosis total de 1500 mg debe ser suministrada en dosis únicas de 500 mg diarios durante 3 días. Como alternativa, la misma dosis total puede ser prescrita para 5 días de la siguiente manera: día 1, 500 mg y luego, dosis únicas de 250 mg desde el día 2 hasta el día 5.

En niños:

Para niños, la dosis total máxima recomendada para cualquier tratamiento es de 1500 mg.

Las tabletas de azitromicina deben ser administradas solamente en niños cuyo peso sea mayor a 45 kg.

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la prevención o tratamiento de MAC en niños. Basado en los datos de farmacocinética pediátrica, una dosis de 20 mg/kg sería similar a la dosis de adulto de 1200 mg pero con una C_{max} mayor.

POBLACIONES ESPECIALES

En pacientes de edad avanzada:

Es usada la misma dosis que en pacientes adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles al desarrollo de arritmia Torsades de Pointes que los pacientes más jóvenes (Ver sección Precauciones Generales).

En pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con TFG 10–80 mL/min. Se debe tener precaución cuando la azitromicina se administre a pacientes TFG <10 mL/min (ver sección Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

En pacientes con insuficiencia hepática:

La misma dosis de pacientes con función hepática normal puede ser usada en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección Precauciones generales).

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. En caso de una sobredosis, se deben emplear medidas de apoyo y sintomáticas generales.

15. PRESENTACIONES

Caja con 3 tabletas de 500 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese 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.

El uso durante el embarazo y la lactancia queda bajo responsabilidad del médico tratante.

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Antibiótico: El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

Notifique las reacciones adversas sospechadas a la dirección de correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com o a la línea Pfizer, 800 401 2002

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro número SSA: 275M91 SSA IV
® Marca registrada

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	07/Sep/22
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	5-Oct-22

Médico que revisó :	Dr. Gustavo Isidro Martínez Fuentes
Fecha de revisión:	30/Sep/22
Referencia:	CDSv18.0 + 19.0 (27May22 & 10Ago22)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y Farmacodinamia, 7. Precauciones generales, 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 13. Dosis y vía de administración

El uso de este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la azitromicina, eritromicina, cualquier macrólido o antibióticos cetólidos o a cualquier otro excipiente contenido en la fórmula.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Hipersensibilidad

Al igual que con la eritromicina y otros macrólidos, se han reportado raras reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (raramente fatal), reacciones dermatológicas, incluyendo pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (raras veces fatal), y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés). Algunas de estas reacciones con la azitromicina han resultado en síntomas recurrentes y requirieron largos períodos de observación y tratamiento.

Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe proporcionar el tratamiento adecuado. Los médicos deben estar en conocimiento de que se puede producir la reaparición de los síntomas de alergia cuando se interrumpe el tratamiento sintomático.

Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal ruta de eliminación de la azitromicina, el uso de la azitromicina debe realizarse con precaución en los pacientes con enfermedad hepática significativa.

Se ha informado de anormalidades en la función hepática, hepatitis, ictericia colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunas de las cuales han producido la muerte. Suspenda inmediatamente la azitromicina si se presentan signos y síntomas de hepatitis.

Estenosis hipertrófica de píloro infantil (IHPS)

Tras el uso de azitromicina en recién nacidos (tratamiento hasta los 42 días de vida), se ha reportado estenosis hipertrófica de píloro infantil (IHPS). Los padres y las personas encargadas del cuidado del niño deben ser informados de contactar con su médico en caso de que se presente vómito o irritabilidad con la alimentación.

Se ha encontrado una asociación entre EHP y el uso materno de macrólidos durante la última etapa del embarazo.

Derivados ergotamínicos

En pacientes que reciben derivados ergotamínicos, se ha producido ergotismo por la administración concomitante de algunos 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 derivados ergotamínicos no deben ser administrados concomitantemente.

Infecciones sobre agregadas

Al igual que con cualquier antibiótico, se recomienda la observación de signos de Infecciones sobre agregadas con organismos no susceptibles, incluyendo hongos.

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la azitromicina, y puede variar en gravedad desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y conducen al sobrecrecimiento de la *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la CDAD. Las cepas de *C. difficile* que producen hipertoxinas causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y requerir de colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cauteloso, ya que se ha reportado la presencia de CDAD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Insuficiencia renal

En pacientes con TFG <10 mL/min, se observó incremento del 33% en la exposición sistémica a azitromicina (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado repolarización cardíaca prolongada y del intervalo QT, generando un riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsades de pointes, en pacientes bajo tratamiento con macrólidos, lo que incluye azitromicina (Ver sección Reacciones Secundarias y Adversas). Los prescriptores deben considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT que podría ser fatal al sopesar los riesgos y beneficios de la azitromicina para grupos de riesgo, incluidos:

- Pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o documentada.
- Pacientes que actualmente reciben tratamiento con otras sustancias activas conocidas por prolongar el intervalo QT, como antiarrítmicos de clases IA y III, agentes antipsicóticos, antidepresivos y fluoroquinolonas.
- Pacientes con alteraciones electrolíticas, particularmente en casos de hipocalcemia e hipomagnesemia.
- Pacientes con bradicardia, arritmia o insuficiencia cardíaca clínicamente relevante.
- Pacientes edad avanzada: los pacientes edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados al medicamento.

Miastenia gravis

Las exacerbaciones de los síntomas de la miastenia gravis se han reportado en pacientes que reciben tratamiento con azitromicina.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

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

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

Lactancia

La limitada información disponible de la literatura publicada indica que la azitromicina está presente en la leche materna a una dosis diaria mediana 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.

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.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

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

Se han reportado los siguientes efectos adversos en estudios clínicos:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Se han observado ocasionalmente episodios transitorios de neutropenia leve en estudios clínicos.

Trastornos del oído y laberinto: Se ha reportado alteración de la audición (incluyendo pérdida de la audición, sordera y/o tinnitus) en algunos pacientes a quienes se les administró azitromicina. Muchos de estos casos se han asociado con el uso prolongado de dosis altas en estudios de investigación. En los casos en los que se contó con información de seguimiento, la mayoría de estos eventos fueron reversibles.

Trastornos gastrointestinales: Náusea, vómito, diarrea, heces de consistencia blanda, malestar abdominal (dolor/calambres) y flatulencia.

Trastornos hepatobiliares: Función hepática anormal.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Reacciones alérgicas, incluyendo exantema y angioedema.

Los siguientes efectos adversos han sido reportados en asociación con estudios clínicos sobre la profilaxis y el tratamiento de la DMAC:

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

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

Infecciones e infestaciones: Moniliasis y vaginosis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune: Anafilaxia (rara vez fatal) (Ver sección Precauciones Generales).

Trastornos metabólicos y nutricionales: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos: Reacción agresiva, nerviosismo, agitación y ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso: Mareo, convulsiones, cefalea, hiperactividad, hipoestesia, parestesia, somnolencia y síncope.

Ha habido pocos reportes de trastorno y/o pérdida del gusto/olfato.

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

Trastornos cardíacos: Se han reportado palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular. Ha habido algunos reportes de prolongación del intervalo QT y de taquicardia ventricular helicoidal (Torsades de pointes) (Ver sección Precauciones Generales).

Trastornos vasculares: Hipotensión.

Trastornos gastrointestinales: Vómito/diarrea (rara vez dando como resultado deshidratación), dispepsia, estreñimiento, colitis pseudomembranosa, pancreatitis y casos raros de decoloración de la lengua.

Trastornos hepatobiliares: Se ha reportado hepatitis e ictericia colestática, así como casos raros de necrosis hepática e insuficiencia hepática, que han resultado en muerte (Ver sección Precauciones Generales).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Reacciones alérgicas, incluyendo prurito, exantema, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Rara vez se han reportado reacciones adversas graves cutáneas, incluyendo eritema multiforme, PEAG, SSJ, NET y DRESS.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia.

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

Trastornos generales y del sitio de administración: Astenia, fatiga y malestar general.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Antiácidos

En un estudio farmacocinético que investigó los efectos de la administración simultánea de antiácidos con azitromicina, no se vio ningún efecto sobre la biodisponibilidad general, aunque las concentraciones séricas máximas se redujeron en aproximadamente un 24%. En pacientes que reciben tanto azitromicina y antiácidos, los medicamentos no deben tomarse simultáneamente.

Cetirizina

En voluntarios sanos, la administración concomitante de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg en estado estable, no provocó una interacción farmacocinética ni cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina (Dideoxinosina)

La administración concomitante de 1200 mg/día de azitromicina con 400 mg/día de didanosina en seis sujetos VIH-positivos, no pareció afectar la farmacocinética en estado estable de la didanosina en comparación con placebo.

Digoxina y colchicina

La administración concomitante de antibióticos macrólidos incluyendo la azitromicina con los sustratos de la glicoproteína-P, tales como la digoxina y la colchicina, se ha informado que resulta en el aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína-P. Por lo tanto, si la azitromicina y los sustratos de la glicoproteína-P, como la digoxina se administran concomitantemente, se debe considerar la posibilidad de la elevación de las concentraciones séricas de digoxina. Se requiere la supervisión clínica, y posiblemente niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y después de la suspensión de su administración.

Derivados ergotamínicos

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos (ver sección Precauciones Generales).

Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg de azitromicina y dosis múltiples de 1200 o 600 mg de azitromicina han tenido poco efecto sobre la farmacocinética del plasma o la excreción urinaria de la zidovudina o su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de

azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en las células mononucleares periféricas de la sangre. El significado clínico de este descubrimiento no está claro, pero puede ser benéfico para los pacientes.

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

Se han efectuado estudios de farmacocinética entre la azitromicina y los siguientes fármacos que se sabe son metabolizados significativamente por el citocromo P450.

Atorvastatina

La administración concomitante con atorvastatina (10 mg diarios) y azitromicina (500 mg diarios) no alteró las concentraciones del plasma de la atorvastatina (basado en un estudio de inhibición de HMG CoA-reductasa). Sin embargo, se ha informado de casos después de la comercialización de rabdomiólisis en pacientes a los que se administraba azitromicina con estatinas.

Carbamazepina

En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, no se observaron efectos significativos en los niveles plasmáticos de la carbamazepina o de 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, sobre la farmacocinética de la azitromicina, no se observó alteración de la farmacocinética de la azitromicina.

Anticoagulantes orales de 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 en la fase de post-comercialización de anticoagulación potenciada, producida por la administración concomitante de azitromicina con anticoagulantes orales del tipo cumarina. Aunque no se ha establecido una relación causal; se debe considerar el monitoreo del tiempo de protrombina, cuando se use la azitromicina en pacientes que reciben este tipo de anticoagulantes.

Ciclosporina

En un estudio de farmacocinética en voluntarios sanos a quienes se les administró una dosis oral de 500 mg de azitromicina al día por 3 días y posteriormente se les administró una dosis oral única de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó que la C_{max} y el ABC_{0-5} resultante de ciclosporina se elevaron significativamente. Por lo tanto, se debe tener precaución al considerar la administración concurrente de estos fármacos. Si la administración concomitante de estos fármacos es necesaria, los niveles de ciclosporina deberán ser monitoreados y ajustados conforme sea necesario.

Efavirenz

La administración concomitante de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg al día de efavirenz durante 7 días, no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

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 vida media de la azitromicina no se modificó con la administración concomitante de fluconazol; sin embargo, se observó una disminución clínicamente insignificante, en la C_{max} de la azitromicina (18%).

Indinavir

La administración concomitante 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 administración concomitante de azitromicina 500 mg/día durante 3 días no mostró cambios clínicamente significativos en la farmacocinética y farmacodinamia del midazolam 15 mg en dosis única.

Nelfinavir

La administración concomitante de 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 administración concomitante de la azitromicina y rifabutina no afectó la concentración en el suero de ningún fármaco.

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 causal entre la combinación con azitromicina (Ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

Sildenafil

En voluntarios masculinos, normales y sanos, no hubo evidencia de efectos de la azitromicina (500 mg al día durante 3 días) en el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del sildenafil o su principal metabolito circulante.

Terfenadina

Estudios farmacocinéticos no han reportado evidencia de interacción entre la azitromicina y la terfenadina. Se han presentado pocos casos en donde no puede excluirse por completo la posibilidad de dicha interacción; sin embargo, no hubo evidencia específica de que tal interacción haya ocurrido.

Teofilina

No hay evidencia de interacción farmacocinética clínicamente significativa, debido a la coadministración de la azitromicina y la teofilina en estudios realizados con voluntarios sanos.

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de 500 mg de azitromicina el día 1 y 250 mg en el día 2 con 0.125 mg de triazolam en el mismo día 2, no se observó un efecto significativo en cualquiera de las variables farmacocinéticas para el triazolam, en comparación entre el triazolam y placebo.

Trimetoprima/sulfametoxazol

La administración concomitante de trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días con una dosis de azitromicina de 1200 mg en el día 7, no tuvo efectos significativos en las concentraciones máximas, exposición total o excreción urinaria del trimetoprim o sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a aquellas vistas en otros estudios.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Se ha observado fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) en varios tejidos (por ejemplo, los ojos, los ganglios de la raíz dorsal, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo, y/o páncreas) de ratones, ratas y perros que recibieron dosis múltiples de la azitromicina. Se vio fosfolipidosis en la misma medida en los tejidos de ratas y perros recién nacidos. El efecto ha demostrado ser reversible tras la interrupción del tratamiento. La importancia del hallazgo para los animales y humanos se desconoce.

Fertilidad

En estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas, se observó una disminución en las tasas de preñez después de la administración de azitromicina. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en seres humanos.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La azitromicina oral debe administrarse como dosis única diariamente y el periodo de administración de la dosis con respecto a la infección se establece de la siguiente manera:

La azitromicina en tabletas puede ser administrada con o sin alimentos. Las tabletas deben ingerirse completas.

En adultos:

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

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

Para el tratamiento de infecciones por DMAC en pacientes con infección por VIH avanzada, la dosis recomendada es de 600 mg una vez al día. Azitromicina se debe administrar en combinación con otros agentes antimicobacteriales que hayan mostrado actividad *in vitro* en contra de MAC, tales como etambutol a la dosis aprobada.

Para cualquier otra indicación en que la formulación sea administrada por vía oral, la dosis total de 1500 mg debe ser suministrada en dosis únicas de 500 mg diarios durante 3 días. Como alternativa, la misma dosis total puede ser prescrita para 5 días de la siguiente manera: día 1, 500 mg y luego, dosis únicas de 250 mg desde el día 2 hasta el día 5.

En niños:

Para niños, la dosis total máxima recomendada para cualquier tratamiento es de 1500 mg.

Las tabletas de azitromicina deben ser administradas solamente en niños cuyo peso sea mayor a 45 kg.

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la prevención o tratamiento de MAC en niños. Basado en los datos de farmacocinética pediátrica, una dosis de 20 mg/kg sería similar a la dosis de adulto de 1200 mg pero con una C_{max} mayor.

POBLACIONES ESPECIALES

En pacientes de edad avanzada:

Es usada la misma dosis que en pacientes adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles al desarrollo de arritmia Torsades de Pointes que los pacientes más jóvenes (Ver sección Precauciones Generales).

En pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con TFG 10–80 mL/min. Se debe tener precaución cuando la azitromicina se administre a pacientes TFG <10 mL/min (ver sección Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

En pacientes con insuficiencia hepática:

La misma dosis de pacientes con función hepática normal puede ser usada en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección Precauciones generales).

12. 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. En caso de una sobredosis, se deben emplear medidas de apoyo y sintomáticas generales.

13. PRESENTACIONES

Caja con 3 tabletas de 500 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

El uso durante el embarazo y la lactancia queda bajo responsabilidad del médico tratante.

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Antibiótico: El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

Notifique las reacciones adversas sospechadas a la dirección de correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com o a la línea Pfizer, 800 401 2002

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro número SSA: 275M91 SSA IV
® Marca registrada

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	07/Sep/22
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	5-Oct-22

Médico que revisó :	Dr. Gustavo Isidro Martínez Fuentes
Fecha de revisión:	30/Sep/22
Referencia:	CDSv18.0 + 19.0 (27May22 & 10Ago22)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y Farmacodinamia, 7. Precauciones generales, 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 13. Dosis y vía de administración
