

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### **Azitrocin MD<sup>®</sup>** Azitromicina Suspensión 2,0 g

#### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Azitrocin MD<sup>®</sup>

#### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Azitromicina

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

##### **Suspensión**

Cada 100 mL contiene:

Dihidrato de azitromicina equivalente a de azitromicina	2.0 g
Excipiente cbp	100 mL

---

#### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La azitromicina está indicada para infecciones causadas por patógenos susceptibles en 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, hasta ahora, 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* y de infecciones genitales no complicadas causadas por *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistentes; 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 la inmunodeficiencia humana (VIH) en etapa avanzada.

#### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

##### **Propiedades Farmacocinéticas.**

##### Absorción

Después de su 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 por lo menos a 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 el 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 CIM<sub>90</sub> (Concentración Inhibitoria Mínima) para patógenos probables después de una dosis única de 500 mg.

Después de administración oral de las dosis diarias de 600 mg de azitromicina, la C<sub>max</sub> 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.

### Eliminación

La vida media de eliminación plasmática terminal refleja de manera fiel la vida media de depleción 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 presión (HPLC) y microbiológicos en tejidos sugirieron que los metabolitos no juegan ningún rol en la actividad microbiológica de azitromicina.

#### **Azitromicina gránulos de liberación prolongada en suspensión oral**

Los azitromicina gránulos de liberación prolongada para suspensión oral es una formulación de liberación modificada, que proporciona un tratamiento antibacteriano completo en una dosis oral única. Los datos de estudios farmacocinéticos en personas adultas sanas indican que se alcanza mayor concentración sérica máxima (C<sub>max</sub>) y la mayor exposición sistémica (ABC) de azitromicina el día de la administración después de una dosis única de Azitromicina gránulos de liberación prolongada para suspensión oral, en comparación con la administración de una dosis de las formulaciones de liberación inmediata convencional.

### Absorción

Azitromicina gránulos de liberación prolongada para suspensión oral está formulada para liberar la azitromicina lentamente en el intestino delgado.

La biodisponibilidad relativa de azitromicina gránulos de liberación prolongada en suspensión oral, comparada con la formulación de azitromicina en sobres es del 83%. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan aproximadamente 2.5 horas después.

### Efecto de la coadministración con comidas

Cuando se administró una dosis de 2.0 g de azitromicina gránulos de liberación prolongada para suspensión oral a personas sanas después de una comida con alto contenido de grasas, las concentraciones séricas máximas y la exposición sistémica aumentaron (115% y 23% respectivamente). Luego de una comida estándar en personas sanas, la concentración sérica máxima aumentó 119% pero la exposición sistémica no fue afectada.

Los resultados de los estudios clínicos sugieren que la azitromicina gránulos de liberación prolongada para suspensión oral tolera mejor cuando se administra en ayunas.

### Distribución

La unión a proteínas séricas de azitromicina depende de la concentración, p.e. disminuye de 51% con 0.02 µg/ml a 7% con 2.0 µg/ml. Después de la administración oral, la azitromicina se distribuye extensamente a través del cuerpo con un volumen de distribución aparente en estado estable de 31.1 l/kg.

Las concentraciones de azitromicina son mayores en los tejidos que en el plasma y el suero. La extensa distribución de los medicamentos en los tejidos puede tener relevancia para la actividad clínica. La actividad microbiana de azitromicina se relaciona con el pH y parece reducirse con la disminución del pH. Sin embargo, las concentraciones altas en el tejido no se deben interpretar como cuantitativamente relacionadas con la eficacia clínica.

### 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

Las concentraciones séricas de azitromicina después de una única dosis de 2.0 g de azitromicina gránulos de liberación prolongada para suspensión oral disminuyeron en un patrón polifásico con una semivida de eliminación terminal de 59 horas. La prolongación de la semivida terminal posiblemente se debe a un aumento aparente del volumen de distribución.

La eliminación biliar de azitromicina, predominantemente como medicamento sin cambios, es la ruta principal de eliminación. Durante el transcurso de una semana, aproximadamente el 6% de la dosis administrada aparece como medicamento sin cambios en la orina.

## **Farmacocinética en grupos especiales de pacientes**

### Geriátricos

En voluntarios adultos mayores (>65 años), los valores del Área Bajo la Curva (ABC) fueron observados después del 5° día de tratamiento y estaban ligeramente más altos que los presentados en voluntarios jóvenes (<40 años), sin embargo éstos 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 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 1 gramo de azitromicina de liberación inmediata

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el  $ABC_{0-120}$  (8,8 µg·h/mL vs. 11,7 µg·hr/mL),  $C_{max}$  (1,0 µg/mL vs. 1,6 µg/mL) y  $CL_{r1}$  (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, 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, ATC código 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 promedio 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 dimetilación post-transcripcional (N<sub>6</sub>)- 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<sub>B</sub>) 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 aunque poco frecuente, por cambios mutacionales 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 gramnegativos como *Haemophilus influenzae* (donde pueden determinar de forma intrínseca concentración inhibitoria mínima [CIM] más altos) 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 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Lo anterior incluye métodos de dilución (determinación de CIM) y métodos de susceptibilidad en disco. Tanto el CLSI como el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) proporcionan criterios de interpretación para estos métodos.

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

adverso de mayor importancia en la potencia aparente de la azitromicina en comparación con la de otros macrólidos.

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

#### Criterio de interpretación del CLSI de la susceptibilidad de la dilución

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

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

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

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

Fuente: 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.

#### Criterio de interpretación del CLSI de la zona de discos

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

<sup>a</sup> Incluye *Streptococcus pneumoniae*, estreptococo β-hemolítico y estreptococos 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

Pfizer Mexico

LLD\_Mex\_CDSv16.0\_26Mar2018\_CDSv17.0\_02May2018\_v1.0

## 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)
-----------	---

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 <sup>a</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

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

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; CIM = Concentración inhibitoria mínima.

Fuente: Sitio web de EUCAST.

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

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

### Espectro Antibacteriano

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas; 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 fármaco sea cuestionable por lo menos en algunos tipos de infecciones.

Los datos de susceptibilidad *in vitro* no siempre se corresponden con los resultados clínicos.

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 viridans. Las cepas aisladas resistentes a los macrólidos se encuentran con relativa frecuencia en las bacterias Grampositivas aerobias y facultativas, en particular en el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM) y en el *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (SPRP).

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

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

Otras especies 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, a la eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o ketólido o a cualquiera de los excipientes incluidos en su 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, incluidos Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) (raras veces fatal) y Efectos de la Droga con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (EDESS). 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

Como el hígado es la principal vía de eliminación para la azitromicina, ésta debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad hepática severa.

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.

### Infección

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

### **Diarrea asociada a *Clostridium difficile***

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium 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 insuficiencia renal severa (TFG <10 mL/min), se observó incremento de 33% en la exposición sistémica a azitromicina. (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia – Propiedades Farmacocinéticas**).

### **Diabetes**

Polvo de azitromicina de 40 mg/mL para suspensión oral:

Precaución en pacientes diabéticos: 5 mL de suspensión reconstituida contiene 3,87 g de sacarosa.

Debido al contenido de sacarosa (3,87 g/5 mL de suspensión reconstituida), este producto no está indicado para personas con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa), malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa.

### **Prolongación del intervalo QT**

Se ha observado repolarización cardíaca prolongada y del intervalo QT, 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 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 cardíaca o insuficiencia cardíaca clínicamente relevante
- Pacientes geriátricos: los pacientes geriátricos 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.

### **Gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral**

Los gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral contienen 19.36 g de sacarosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa isomaltasa no deberían tomar este medicamento.

Los gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral contienen 148 mg de sodio.

### **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 llevado a cabo estudios de reproducción en animales con dosis que abarcan hasta concentraciones moderadamente tóxicas para la madre. En estos estudios, no se encontró evidencia de daño al feto debido a la azitromicina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales no siempre pronostican la respuesta en humanos, la azitromicina debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

### Lactancia

La limitada información disponible de la literatura publicada indica que la azitromicina está presente en la leche materna a una dosis diaria media más alta estimada de 0.1 a 0.7 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos graves de la azitromicina en los lactantes alimentados con leche materna.

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 indeseables 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 hepato biliares: 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 la profilaxis de DMAC y tratamiento 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 de DMAC fueron diarrea, dolor abdominal, náusea, heces blandas, flatulencia, vómito, dispepsia, exantema, prurito, cefalea y artralgia.

Se ha informado lo siguiente en ensayos clínicos en adultos con gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral:

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral en 1292 pacientes adultos en estudios de fase III. La población estudiada presentó exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica, sinusitis bacteriana aguda, neumonía extrahospitalaria o faringitis / amigdalitis.

En general, las reacciones adversas más comunes en los pacientes adultos que recibieron una dosis única de 2 g de gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral fueron diarrea / deposiciones blandas (12%), náuseas (4%), dolor abdominal (3%), dolor de cabeza (1%) y

vómitos (1%). La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales fue de 17% para los gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral y 10% para los medicamentos de comparación combinados.

Las reacciones adversas después del tratamiento con gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral que ocurrieron con una frecuencia de <1% incluyen las siguientes:

Infecciones e infestaciones: Neumonía, infección micótica, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, candidiasis oral, trastorno respiratorio, rinitis, infección vaginal

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Leucopenia, eosinofilia

Trastornos del metabolismo y nutrición: Disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso: Parestesia, mareos, disgeusia

Trastornos oculares: Problemas a la vista

Trastornos de los oídos y el laberinto: Vértigo, deterioro de la audición

Trastornos cardíacos: Palpitaciones

Trastornos vasculares: Sofocos

Trastornos respiratorios, tarácicos y mediastínicos: Disnea, epistaxis

Trastornos gastrointestinales: Gastritis, disfagia, distensión abdominal, estreñimiento, sequedad de la boca, dispepsia, eructos, úlceras bucales, hipersecreción salival, flatulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, urticaria, sarpullido, dermatitis, sequedad de la piel, hiperhidrosis

Trastornos óseos, musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello

Trastornos renales y urinarios: Disuria, dolor renal

Trastornos del sistema reproductivo y trastornos mamarios: Metrorragia y trastorno testicular

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Dolor de pecho, edema, edema facial, edema periférico, astenia, dolor, pirexia, malestar

Investigaciones: Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en la sangre, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa

Lesión y envenenamiento: Complicación posterior al procedimiento

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

Infecciones e infestaciones: Moniliasis y vaginitis.

Trastornos de la sangre y 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.

Pfizer Mexico

LLD\_Mex\_CDSv16.0\_26Mar2018\_CDSv17.0\_02May2018\_v1.0

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 cardiacos: 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 **Precauciones generales**).

Trastornos vasculares: Hipotensión.

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

Trastornos hepatobiliares: Se ha reportado hepatitis e ictericia colestática, así como casos poco frecuentes de necrosis hepática e insuficiencia hepática, que rara vez han resultado en muerte. (Ver **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 graves cutáneas, incluyendo eritema multiforme, PEAG, SSJ, NET y EDESS.

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 GENÉRO

### **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. La administración concomitante de gránulos de azitromicina de liberación prolongada por suspensión oral con una dosis única de 20 mL de comagaldrox (hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) no afectó la velocidad ni el grado de absorción de azitromicina.

### **Cetirizina**

En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg en estado estable no produjo interacciones farmacocinéticas ni cambios significativos en el intervalo QT.

### **Didanosina (Dideoxinosina)**

La coadministración de 1200 mg de azitromicina al día con 400 mg de didanosina al día 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.

### **Ergotamínicos**

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

### **Zidovudina**

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg ó 600 mg de azitromicina tuvieron poco efecto sobre la farmacocinética plasmática o la excreción urinaria de zidovudina o su metabolito glucurónico. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en las células mononucleares de la sangre periférica. La significancia clínica de este hallazgo es poco clara, pero podría ser beneficiosa para los pacientes.

La azitromicina no interactúa significativamente con el sistema del citocromo P450 hepático. Se cree que no pasa por las interacciones medicamentosas farmacocinéticas que se observan con la eritromicina y otros macrólidos. Con la azitromicina no se presentan inducción del citocromo P450 hepático ni la inactivación a través del complejo citocromo-metabolito.

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 coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (con base en el ensayo de inhibición de la 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 el estudio de interacción farmacocinética realizado en voluntarios sanos, no se observó un efecto significativo sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina o su metabolito activo en pacientes que recibieron azitromicina concomitante.

### **Cimetidina**

En un estudio farmacocinético que investigó los efectos de una dosis única de cimetidina sobre la farmacocinética de la azitromicina, no se observaron alteraciones de la farmacocinética de la azitromicina cuando se administró cimetidina 2 horas antes que la azitromicina.

### **Anticoagulantes orales del tipo de la cumarina**

En un estudio de interacción farmacocinética, la azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una sola dosis de 15 mg de warfarina administrada a voluntarios sanos. Ha habido reportes, recibidos en el periodo posterior a la comercialización, de potenciación de la anticoagulación subsecuente a la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales del tipo de la cumarina. Aunque no se ha establecido una relación causal, debe considerarse la frecuencia del monitoreo del tiempo de protrombina cuando se usa azitromicina en pacientes que reciben anticoagulantes orales del tipo de la cumarina.

*Ciclosporina:* En un estudio farmacocinético de voluntarios sanos a quienes se les administró una dosis oral diaria de 500 mg de azitromicina al día durante 3 días, y a quienes luego se les administró una sola dosis oral de ciclosporina 10 mg/kg, se encontró que la  $C_{max}$  y el  $ABC_{0-5}$  resultantes de la ciclosporina eran significativamente elevadas. En consecuencia, debe tenerse precaución antes de considerar la administración concurrente de estos medicamentos. Si es necesaria la coadministración de estos medicamentos, deberán monitorearse los niveles de ciclosporina y la dosis deberá ajustarse de conformidad.

### **Efavirenz**

La coadministración de una sola dosis de 600 mg de azitromicina y 400 mg de efavirenz al día durante 7 días no produjo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas.

### **Fluconazol**

La coadministración de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la vida media de la azitromicina permanecieron inalteradas por la coadministración de fluconazol; sin embargo, se observó una reducción clínicamente insignificante en la  $C_{max}$  (18%) de la azitromicina.

### **Indinavir**

La coadministración de una dosis única de azitromicina 1200 mg no tuvo ningún efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de indinavir administrado como 800 mg tres veces al día durante 5 días.

### **Metilprednisolona**

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

### **Midazolam**

En voluntarios sanos, la coadministración de azitromicina 500 mg/día durante 3 días no produjo cambios clínicamente significativos en la farmacocinética y la farmacodinamia de una sola dosis de 15 mg de midazolam.

### **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 coadministración de azitromicina y rifabutina no afectó la concentración sérica de ninguno de los medicamentos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido una relación causal con la combinación con azitromicina (ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

### **Sildenafil**

En voluntarios sanos normales de sexo masculino, no hubo evidencia de un efecto de la azitromicina (500 mg al día durante 3 días) sobre el ABC y la  $C_{max}$  de sildenafil o su principal metabolito circulante.

### **Terfenadina**

Los estudios farmacocinéticos no han reportado evidencia de una interacción entre azitromicina y terfenadina. Se han reportado casos raros en los que la posibilidad de dicha interacción no pudo excluirse del todo; sin embargo, no hubo evidencia específica de que haya ocurrido dicha interacción.

### **Teofilina**

No hay evidencia de una interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se coadministran azitromicina y teofilina a voluntarios sanos.

### **Triazolam**

Pfizer Mexico

LLD\_Mex\_CDSv16.0\_26Mar2018\_CDSv17.0\_02May2018\_v1.0

En 14 voluntarios sanos, la coadministración de azitromicina 500 mg el Día 1 y de 250 mg el Día 2 con 0.125 mg de triazolam el Día 2 no tuvo un efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas para triazolam en comparación con triazolam y placebo.

### **Trimetoprima/sulfametoxazol**

La coadministración de trimetoprima/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días con azitromicina 1200 mg el Día 7 no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones máximas, la exposición total o la excreción urinaria de trimetoprima o sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

## **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS 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 gránulos de liberación prolongada para los ensayos clínicos 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, bilirrubina, bicarbonato, urea, cloruro, creatinina, glucosa, y las plaquetas, disminución del hematocrito, potasio anormal, sodio, y leucocitos.

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

## **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**

A los pacientes se les aconseja tomar azitromicina en gránulos de liberación prolongada para suspensión oral con el estómago vacío (al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida) (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

La dosis recomendada para adultos es de una dosis única de 2g.

En el caso de que un paciente vomite dentro de los 5 minutos después de la administración, este deberá tomar una segunda dosis o alguna otra terapia antibiótica alternativa. Dado a que no existen datos suficientes sobre la absorción de azitromicina si el paciente vomita entre 5 y 60 minutos después de la administración, una terapia alternativa debe ser considerada. Una segunda dosis de azitromicina en granulados de liberación prolongada para suspensión oral no se justifica si se presenta vómito  $\geq 60$  minutos después de la segunda administración, en pacientes con vaciamiento gástrico normal.

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,

Pfizer Mexico

LLD\_Mex\_CDSv16.0\_26Mar2018\_CDSv17.0\_02May2018\_v1.0

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.

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

##### Uso en individuos de edad avanzada:

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes geriátricos que requieren de una terapia con azitromicina (véase Propiedades Farmacocinéticas). Los pacientes geriátricos pueden ser más susceptibles al desarrollo de arritmia Torsades de Pointes que los pacientes más jóvenes (véase sección Precauciones generales).

##### Uso en pacientes con insuficiencia renal:

No se recomienda un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG 10-80 mL/min). Debe tenerse precaución cuando se administra azitromicina a pacientes con insuficiencia renal severa (TFG <10 mL/min).

##### Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

No se ha establecido la farmacocinética de la azitromicina en pacientes con insuficiencia hepática para los gránulos de azitromicina de liberación prolongada. Con base en los estudios con formulaciones de liberación inmediata, no se recomienda un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La azitromicina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### 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 frasco etiquetada con polvo

#### 16. RECOMENDACIONES SOBRE EL 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.

No se administre en el embarazo y lactancia.

Agítese antes de usar.

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](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com) o a la línea Pfizer, 01800 401 2002

#### 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**Pfizer, S.A. de C.V.**

Km. 63 Carretera México Toluca

Pfizer Mexico

LLD\_Mex\_CDSv16.0\_26Mar2018\_CDSv17.0\_02May2018\_v1.0

Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México, México.

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro número SSA: 580M2005 SSA IV

Clave de IPP: 183300415J0104

Fecha de clave de IPP: 31-Ago-2018

<i>Para control interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	05/JUN/18
<b>PCO que revisó:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de revisión:</b>	28-Junio-2018
<b>Médico que revisó :</b>	Dr. Rafael Ricardo Valdez Vázquez
<b>Fecha de revisión:</b>	(19/Jun/18)
<b>Referencia:</b>	CDS 02/May/2018
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en los rubros: 5.Farmacocinética y farmacodinamia, 7.Precauciones generales, 8.Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 10.Interacciones medicamentosas y de otro género, 17.Leyendas de protección y 18.Nombre y domicilio del laboratorio.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

### **Azitrocin MD<sup>®</sup>** Azitromicina Suspensión 2,0 g

#### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Azitrocin MD<sup>®</sup>

#### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Azitromicina

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

##### Suspensión

Cada 100 mL contiene:

Dihidrato de azitromicina equivalente a	2.0 g
de azitromicina	
Excipiente cbp	100 mL

---

#### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La azitromicina está indicada para infecciones causadas por patógenos susceptibles en 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, hasta ahora, 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* y de infecciones genitales no complicadas causadas por *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistentes; 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 la inmunodeficiencia humana (VIH) en etapa avanzada.

#### 5. CONTRAINDICACIONES

El uso de este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la azitromicina, a la eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o ketólido o a cualquiera de los excipientes incluidos en su 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, incluidos Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) (raras veces fatal) y Efectos de la Droga con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (EDESS). 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**

Como el hígado es la principal vía de eliminación para la azitromicina, ésta debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad hepática severa.

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. Suspended 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.

### **Infección**

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

### **Diarrea asociada a *Clostridium difficile***

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium 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 insuficiencia renal severa (TFG <10 mL/min), se observó incremento de 33% en la exposición sistémica a azitromicina. (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia – Propiedades Farmacocinéticas**).

### **Diabetes**

Polvo de azitromicina de 40 mg/mL para suspensión oral:

Precaución en pacientes diabéticos: 5 mL de suspensión reconstituida contiene 3,87 g de sacarosa.

Debido al contenido de sacarosa (3,87 g/5 mL de suspensión reconstituida), este producto no está indicado para personas con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa), malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa.

### **Prolongación del intervalo QT**

Se ha observado repolarización cardíaca prolongada y del intervalo QT, 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 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 cardíaca o insuficiencia cardíaca clínicamente relevante
- Pacientes geriátricos: los pacientes geriátricos 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.

### **Gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral**

Los gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral contienen 19.36 g de sacarosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa isomaltasa no deberían tomar este medicamento.

Los gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral contienen 148 mg de sodio.

### **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 llevado a cabo estudios de reproducción en animales con dosis que abarcan hasta concentraciones moderadamente tóxicas para la madre. En estos estudios, no se encontró evidencia de daño al feto debido a la azitromicina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales no siempre pronostican la respuesta en humanos, la azitromicina debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

### **Lactancia**

La limitada información disponible de la literatura publicada indica que la azitromicina está presente en la leche materna a una dosis diaria media más alta estimada de 0.1 a 0.7 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos graves de la azitromicina en los lactantes alimentados con leche materna.

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**

Pfizer Mexico

LLD\_Mex\_CDSv16.0\_26Mar2018\_CDSv17.0\_02May2018\_v1.0

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

**Se han reportado los siguientes efectos indeseables 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 la profilaxis de DMAC y tratamiento 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 de DMAC fueron diarrea, dolor abdominal, náusea, heces blandas, flatulencia, vómito, dispepsia, exantema, prurito, cefalea y artralgia.

Se ha informado lo siguiente en ensayos clínicos en adultos con gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral:

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral en 1292 pacientes adultos en estudios de fase III. La población estudiada presentó exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica, sinusitis bacteriana aguda, neumonía extrahospitalaria o faringitis / amigdalitis.

En general, las reacciones adversas más comunes en los pacientes adultos que recibieron una dosis única de 2 g de gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral fueron diarrea / deposiciones blandas (12%), náuseas (4%), dolor abdominal (3%), dolor de cabeza (1%) y vómitos (1%). La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales fue de 17% para los gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral y 10% para los medicamentos de comparación combinados.

Las reacciones adversas después del tratamiento con gránulos de azitromicina de liberación prolongada para suspensión oral que ocurrieron con una frecuencia de <1% incluyen las siguientes:

Infecciones e infestaciones: Neumonía, infección micótica, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, candidiasis oral, trastorno respiratorio, rinitis, infección vaginal

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Leucopenia, eosinofilia

Trastornos del metabolismo y nutrición: Disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso: Parestesia, mareos, disgeusia

Trastornos oculares: Problemas a la vista

Trastornos de los oídos y el laberinto: Vértigo, deterioro de la audición

Pfizer Mexico

LLD\_Mex\_CDSv16.0\_26Mar2018\_CDSv17.0\_02May2018\_v1.0

Trastornos cardíacos: Palpitaciones

Trastornos vasculares: Sofocos

Trastornos respiratorios, tarácicos y mediastínicos: Disnea, epistaxis

Trastornos gastrointestinales: Gastritis, disfagia, distensión abdominal, estreñimiento, sequedad de la boca, dispepsia, eructos, úlceras bucales, hipersecreción salival, flatulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, urticaria, sarpullido, dermatitis, sequedad de la piel, hiperhidrosis

Trastornos óseos, musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello

Trastornos renales y urinarios: Disuria, dolor renal

Trastornos del sistema reproductivo y trastornos mamarios: Metrorragia y trastorno testicular

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Dolor de pecho, edema, edema facial, edema periférico, astenia, dolor, pirexia, malestar

Investigaciones: Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en la sangre, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa

Lesión y envenenamiento: Complicación posterior al procedimiento

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

Infecciones e infestaciones: Moniliasis y vaginitis.

Trastornos de la sangre y 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 **Precauciones generales**).

Trastornos vasculares: Hipotensión.

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

Trastornos hepato biliares: Se ha reportado hepatitis e ictericia colestática, así como casos poco frecuentes de necrosis hepática e insuficiencia hepática, que rara vez han resultado en muerte. (Ver **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 graves cutáneas, incluyendo eritema multiforme, PEAG, SSJ, NET y EDESS.

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. La administración concomitante de gránulos de azitromicina de liberación prolongada por suspensión oral con una dosis única de 20 mL de comagaldrox (hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) no afectó la velocidad ni el grado de absorción de azitromicina.

### **Cetirizina**

En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg en estado estable no produjo interacciones farmacocinéticas ni cambios significativos en el intervalo QT.

### **Didanosina (Dideoxinosina)**

La coadministración de 1200 mg de azitromicina al día con 400 mg de didanosina al día 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.

### **Ergotamínicos**

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

### **Zidovudina**

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg ó 600 mg de azitromicina tuvieron poco efecto sobre la farmacocinética plasmática o la excreción urinaria de 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 de la sangre periférica. La significancia clínica de este hallazgo es poco clara, pero podría ser beneficiosa para los pacientes.

La azitromicina no interactúa significativamente con el sistema del citocromo P450 hepático. Se cree que no pasa por las interacciones medicamentosas farmacocinéticas que se observan con la eritromicina y otros macrólidos. Con la azitromicina no se presentan inducción del citocromo P450 hepático ni la inactivación a través del complejo citocromo-metabolito.

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 coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (con base en el ensayo de inhibición de la 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 el estudio de interacción farmacocinética realizado en voluntarios sanos, no se observó un efecto significativo sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina o su metabolito activo en pacientes que recibieron azitromicina concomitante.

### **Cimetidina**

En un estudio farmacocinético que investigó los efectos de una dosis única de cimetidina sobre la farmacocinética de la azitromicina, no se observaron alteraciones de la farmacocinética de la azitromicina cuando se administró cimetidina 2 horas antes que la azitromicina.

### **Anticoagulantes orales del tipo de la cumarina**

En un estudio de interacción farmacocinética, la azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una sola dosis de 15 mg de warfarina administrada a voluntarios sanos. Ha habido reportes, recibidos en el periodo posterior a la comercialización, de potenciación de la anticoagulación subsecuente a la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales del tipo de la cumarina. Aunque no se ha establecido una relación causal, debe considerarse la frecuencia del monitoreo del tiempo de protrombina cuando se usa azitromicina en pacientes que reciben anticoagulantes orales del tipo de la cumarina.

*Ciclosporina:* En un estudio farmacocinético de voluntarios sanos a quienes se les administró una dosis oral diaria de 500 mg de azitromicina al día durante 3 días, y a quienes luego se les administró una sola dosis oral de ciclosporina 10 mg/kg, se encontró que la  $C_{max}$  y el  $ABC_{0-5}$  resultantes de la ciclosporina eran significativamente elevadas. En consecuencia, debe tenerse precaución antes de considerar la administración concurrente de estos medicamentos. Si es necesaria la coadministración de estos medicamentos, deberán monitorearse los niveles de ciclosporina y la dosis deberá ajustarse de conformidad.

### **Efavirenz**

La coadministración de una sola dosis de 600 mg de azitromicina y 400 mg de efavirenz al día durante 7 días no produjo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas.

### **Fluconazol**

La coadministración de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la vida media de la azitromicina permanecieron inalteradas por la coadministración de fluconazol; sin embargo, se observó una reducción clínicamente insignificante en la  $C_{max}$  (18%) de la azitromicina.

### **Indinavir**

La coadministración de una dosis única de azitromicina 1200 mg no tuvo ningún efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de indinavir administrado como 800 mg tres veces al día durante 5 días.

### **Metilprednisolona**

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

### **Midazolam**

En voluntarios sanos, la coadministración de azitromicina 500 mg/día durante 3 días no produjo cambios clínicamente significativos en la farmacocinética y la farmacodinamia de una sola dosis de 15 mg de midazolam.

### **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 coadministración de azitromicina y rifabutina no afectó la concentración sérica de ninguno de los medicamentos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido una relación causal con la combinación con azitromicina (ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

### **Sildenafil**

En voluntarios sanos normales de sexo masculino, no hubo evidencia de un efecto de la azitromicina (500 mg al día durante 3 días) sobre el ABC y la  $C_{max}$  de sildenafil o su principal metabolito circulante.

### **Terfenadina**

Los estudios farmacocinéticos no han reportado evidencia de una interacción entre azitromicina y terfenadina. Se han reportado casos raros en los que la posibilidad de dicha interacción no pudo excluirse del todo; sin embargo, no hubo evidencia específica de que haya ocurrido dicha interacción.

### **Teofilina**

No hay evidencia de una interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se coadministran azitromicina y teofilina a voluntarios sanos.

### **Triazolam**

En 14 voluntarios sanos, la coadministración de azitromicina 500 mg el Día 1 y de 250 mg el Día 2 con 0.125 mg de triazolam el Día 2 no tuvo un efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas para triazolam en comparación con triazolam y placebo.

### **Trimetoprima/sulfametoxazol**

La coadministración de trimetoprima/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días con azitromicina 1200 mg el Día 7 no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones máximas, la exposición total o la excreción urinaria de trimetoprima o sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas 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**

A los pacientes se les aconseja tomar azitromicina en gránulos de liberación prolongada para suspensión oral con el estómago vacío (al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida) (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

La dosis recomendada para adultos es de una dosis única de 2g.

En el caso de que un paciente vomite dentro de los 5 minutos después de la administración, este deberá tomar una segunda dosis o alguna otra terapia antibiótica alternativa. Dado a que no existen datos suficientes sobre la absorción de azitromicina si el paciente vomita entre 5 y 60 minutos después de la administración, una terapia alternativa debe ser considerada. Una segunda dosis de azitromicina en granulados de liberación prolongada para suspensión oral no se justifica si se presenta vómito  $\geq$  60 minutos después de la segunda administración, en pacientes con vaciamiento gástrico normal.

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.

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**

#### Uso en individuos de edad avanzada:

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes geriátricos que requieren de una terapia con azitromicina (véase Propiedades Farmacocinéticas). Los pacientes geriátricos pueden ser más susceptibles al desarrollo de arritmia Torsades de Pointes que los pacientes más jóvenes (véase sección Precauciones generales).

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal:

No se recomienda un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG 10-80 mL/min). Debe tenerse precaución cuando se administra azitromicina a pacientes con insuficiencia renal severa (TFG <10 mL/min).

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

No se ha establecido la farmacocinética de la azitromicina en pacientes con insuficiencia hepática para los gránulos de azitromicina de liberación prolongada. Con base en los estudios con formulaciones de liberación inmediata, no se recomienda un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La azitromicina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

## **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:**

Pfizer Mexico

LLD\_Mex\_CDSv16.0\_26Mar2018\_CDSv17.0\_02May2018\_v1.0

Caja con frasco etiquetada con polvo

#### 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
No se administre en el embarazo y lactancia.  
Agítese antes de usar.  
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](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com) o a la línea Pfizer, 01800  
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: 580M2005 SSA IV**

**Clave de IPP: 183300415J0104**

**Fecha de clave de IPP: 31-Ago-2018**

<i>Para control interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	05/JUN/18
<b>PCO que revisó:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de revisión:</b>	28-Junio-2018
<b>Médico que revisó :</b>	Dr. Rafael Ricardo Valdez Vázquez
<b>Fecha de revisión:</b>	(19/Jun/18)
<b>Referencia:</b>	CDS 02/May/2018
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en los rubros: 5.Farmacocinética y farmacodinamia, 7.Precauciones generales, 8.Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 10.Interacciones medicamentosas y de otro género, 17.Leyendas de protección y 18.Nombre y domicilio del laboratorio.