

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1.- Denominación:

Nombre AZITROM FORTE POLVO PARA SUSPENSION ORAL CON SOLVENTE 400 mg/5 mL

Principio Activo Azitromicina

Forma Farmacéutica Polvo para Suspensión Oral

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
N° Ref: 30613/05
SECCION REGISTRO

2.- Composición:

- Azitrom Forte polvo para suspensión oral con solvente 400 mg/5 mL.

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene:

Azitromicina (dihidrato) 400 mg
Excipientes c.s.

07 DIC 2005

3.- Fórmulas:

Fórmula Global $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$
P.M. 748,99

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento Control Nacional
REGISTRO N° F-15328/05

4.- Categoría:

Antibiótico (Macrólido).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

5.- Indicaciones:

Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, del tracto urinario, piel y tejidos blandos, causadas por microorganismos sensibles demostrado por antibiograma.

Usos:

La azitromicina se indica en infecciones provocadas por bacterias sensibles; se han mostrado sensibles *in vitro*, las siguientes especies: Estafilococos (*S.aureus*, *S. epidermidis*), Estreptococos (*Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *Str. agalactiae*) *Haemophilus influenzae*, *Hemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Branhamella (Moraxella) catarrhalis*; menos sensibles han resultado *Escherichia coli*, *Salmonellas* y *Shigellas*.

Otras especies sensibles: Chlamydia trachomatis, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma pneumoniae, Borrellia burgdorferi, Legionella spp., Toxoplasma gondii.

Se utiliza oralmente en el tratamiento de infecciones leves a moderadas del tracto respiratorio alto y bajo (ej. faringitis, tonsilitis) causadas por organismos susceptibles, como Streptococcus pyogenes. Azitromicina es una alternativa a la terapia de primera línea (ej. Penicilina natural) y generalmente es reservada para pacientes quienes son

intolerantes a dicha terapia.

Es usada en el tratamiento de exacerbaciones bacterianas agudas en enfermedad pulmonar obstructiva crónica secundaria, ocasionada por Branhamella catarrhalis, Haemophilus influenzae o Streptococcus pneumoniae y para casos leves de neumonia adquirida causada por organismos susceptibles.

La droga es utilizada en infecciones no complicadas de la piel y estructuras afines causadas por S.aureus, Str.pyogenes, o Str. agalactiae.

Azitromicina es considerada la droga de elección en el tratamiento de infecciones uretrales o endocervicales causadas por Chlamydia Trachomatis.

6.- Posología:

Azitrom Forte debe administrarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

La dosis usual en adultos para el tratamiento de faringitis o tonsilitis (como terapia de segunda línea) leve a moderada, en exacerbaciones bacterianas agudas de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, neumonía leve e infecciones no complicadas de piel y estructuras afines es 500 mg el primer día de tratamiento administrado en una dosis, seguido de 250 mg diarios por cuatro días ó bien 500 mg una vez al día por 3 días. (La dosis total acumulada debe ser 1,5 g administrado en 5 días).

Para el tratamiento de infecciones no complicadas ocasionadas por Chlamydias, incluyendo cervicitis o uretritis no gonocócica, la dosis usual es 1 g administrado como dosis única.

En pacientes pediátricos, mayores de 6 meses, la dosis oral es de 10 mg/Kg el primer día, seguido de 5 mg/Kg diarios por cuatro días consecutivos, o bien, 10 mg/kg por tres días consecutivos; niños de 15-25 kg, 200 mg / día, por tres días; niños de 25-35 kg, 300 mg/ día, por tres días; niños de 35-45 kg, 400 mg/día, por tres días. Niños con un peso mayor de 45 Kg, deben recibir la misma dosis que los adultos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

7.- **Farmacología:**

El efecto antibacteriano de Azitromicina, es similar al de los otros antimicrobianos macrólidos.

Inhibe la síntesis proteica en organismos susceptibles, mediante la unión reversible a la subunidad ribosomal 50 S.

La Azitromicina es usualmente bacteriostática, pero puede ser bactericida en altas concentraciones o sobre organismos altamente susceptibles.

Estructuralmente se relaciona a eritromicina, con un espectro antimicrobiano similar. Sin embargo, Azitromicina es menos activa in vitro sobre organismos gram-positivos que la eritromicina, pero, en contraste es más activa sobre muchos patógenos gram-negativos y otros organismos como Haemophilus influenzae, H. parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum y Borrelia burgdorferi. Al igual que la eritromicina y otros macrólidos, la actividad de Azitromicina no es afectada por la producción de beta-lactamasa. Además, los organismos resistentes a eritromicina son también resistentes a Azitromicina.

8.- **Farmacocinética:**

Luego de la administración oral, Azitromicina es rápidamente absorbida y ampliamente distribuida por todo el organismo.

El perfil farmacocinético de Azitromicina refleja una rápida y extensa recaptura desde la circulación hacia compartimentos intracelulares. Esto puede explicar el bajo peak de concentración plasmática detectado.

La biodisponibilidad oral de una dosis simple de 500 mg de Azitromicina, en adultos sanos y en ayuno, es de un 37%. Concentraciones plasmáticas peak de 0,4 - 0,45 mg/L se obtienen aproximadamente 2,5 horas después de la administración oral de 500 mg de Azitromicina.

El volumen de distribución es de 23 - 31 L/Kg.

Azitromicina es rápida y altamente concentrada en un sinnúmero de células tipo, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, monocitos, macrófagos alveolares y fibroblastos y es posteriormente baja la liberación desde estas células.

Se distribuye en tejido ginecológico, fluido peritoneal, pulmón, próstata, tejido urológico, amígdalas, huesos, tejido adiposo, mucosa gástrica y músculos.

La unión a proteínas plasmáticas es de un 50% con una concentración de 0,02 - 0,05 mg/L reduciéndose a un 7% con concentraciones de 1 mg/L. Esto indica que a altas concentraciones, la Azitromicina libre está más disponible para la distribución a sitios de infección.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

La Azitromicina es principalmente excretada sin alteración por las heces y en menor grado por la orina. La excreción transintestinal puede ser el mecanismo de eliminación primario para droga inalterada

La vida media de eliminación va en un rango de 10 - 57 horas dependiendo del régimen de dosificación e intervalo de muestreo.

La farmacocinética no se altera significativamente en pacientes geriátricos con insuficiencia renal leve, tampoco en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

9.- **Información para su prescripción:**

Precauciones:

- Administrar con precaución a pacientes con deterioro de la función hepática y/o renal.
- Advertir a los pacientes que la administración de Azitromicina debe realizarse al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. Este medicamento no se debe administrar en conjunto con alimentos y/o antiácidos que contengan magnesio y aluminio.
- Informar al paciente de discontinuar inmediatamente la terapia con Azitromicina si presenta algún signo alérgico.
- Por no existir antecedentes disponibles, su uso en embarazo y lactancia, sólo se aconseja si es absolutamente necesario.

Advertencia:

En tanto no se tenga una casuística suficiente que garantice la seguridad del producto en niños menores no es aconsejable su uso en menores de 6 meses. Los macrólidos pueden inhibir el metabolismo de otros fármacos, lo que puede resultar en una elevación de sus niveles sanguíneos.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con reconocida hipersensibilidad a la eritromicina, Azitromicina o algún otro antibiótico macrólido. Deben evaluarse los riesgos de su uso en presencia de disfunción hepática.

Interacciones con otros fármacos:

~~La administración concomitante con antiácidos de aluminio y magnesio reduce la concentración sérica peak, pero no el grado de absorción total de Azitromicina.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

~~La administración concomitante con digoxina puede elevar los niveles plasmáticos de digoxina.~~

~~Azitromicina administrada en conjunto con ergotamina o dihidroergotamina puede ocasionar una toxicidad aguda por ergot, caracterizado por severos vasoespasmos periféricos y disestesia.~~

~~Posiblemente, como otros macrólidos, la azitromicina pueda inhibir el metabolismo de otros fármacos como Carbamazepina y otros antiepilépticos, anticoagulantes orales, Cisaprida, antisecóicos e hipnóticos.~~

10. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha descrito que el uso de otros antibióticos macrólidos en pacientes que reciben medicamentos que se metabolizan por el citocromo P-450 puede asociarse a un aumento de los niveles plasmáticos de estos últimos. Aunque estas interacciones no se han observado en los estudios realizados con azitromicina se recomienda, no obstante, tener precaución cuando se administren de forma simultánea.

La siguiente información sobre interacciones se refiere a las formas orales de azitromicina:

Ergotamínicos

Debido a la posibilidad teórica de ergotismo se debe evitar el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotamínicos tales como ergotamina o dihidroergotamina

Ciclosporina

Algunos antibióticos macrólidos interfieren el metabolismo de la ciclosporina. En ausencia de datos concluyentes de estudios farmacocinéticos o clínicos sobre la potencial interacción entre azitromicina y ciclosporina, debe tenerse precaución cuando se administran simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con éstos.

Digoxina

Ciertos antibióticos macrólidos alteran el metabolismo de la digoxina (en el intestino) en algunos pacientes. En enfermos tratados conjuntamente con azitromicina y digoxina debe tenerse en cuenta la posibilidad de una elevación de los niveles plasmáticos de esta última.

Antiácidos

En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la Biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron hasta en un 30%. En pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Cimetidina

En un estudio realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada dos horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última.

Nelfinavir

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un descenso en el AUC media (0-8 h) de nelfinavir y de su metabolito M8, y un aumento del AUC de azitromicina y de su C_{max} . No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No obstante, se aconseja controlar la posible aparición de efectos secundarios conocidos de azitromicina cuando se administre con nelfinavir.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante subsecuente a la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico, por lo que se debe controlar estrechamente el tiempo de protrombina.

Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina no afectaron los niveles plasmáticos ni la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónico. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo.

Terfenadina

En estudios de farmacocinética no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Rifabutina

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 la relación causal de su asociación con azitromicina (ver apartado 4.8. Reacciones adversas).

Teofilina

En estudios en voluntarios sanos no se ha observado interacción farmacocinética entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Carbamazepina

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo.

Metilprednisolona

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Didanosina

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg de azitromicina y didanosina en 6 sujetos, no pareció afectar la farmacocinética de didanosina comparada con un placebo.

Efavirenz

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa. No es necesario ajustar la dosis cuando azitromicina se administre con efavirenz.

Fluconazol

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol. No es necesario ajustar la dosis cuando azitromicina se administra con fluconazol.

Indinavir

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado tres veces al día durante 5 días. No es necesario ajustar la dosis de azitromicina cuando se administre junto con indinavir.

Trimetoprim-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprim-sulfametoxazol (160mg/800mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7° no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios. No es necesario ajustar la dosis.

BOLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

11. Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada, y reversibles tras la interrupción del fármaco. Aproximadamente el 0,7% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en un régimen posológico de 5 días de duración interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. La mayor parte de las mismas estaban relacionadas con el sistema gastrointestinal, y consistieron en náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Reacciones adversas potencialmente graves como angioedema e ictericia colestática se registraron de forma excepcional.

Durante la experiencia post-comercialización de las formas orales de azitromicina, se han descrito, además de las ya mencionadas, las siguientes reacciones adversas:

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: trombocitopenia, episodios transitorios de neutropenia leve.

Trastornos psiquiátricos: reacciones de agresividad, nerviosismo, agitación y ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso central: mareo/vértigo, convulsiones, cefalea, somnolencia e hiperactividad.

Alteraciones de los órganos de los sentidos: alteraciones en la audición, incluyendo disminución de la misma, sordera y/o tinnitus, y de forma excepcional, alteración del gusto.

Trastornos cardíacos: palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular.

Trastornos del sistema gastrointestinal: anorexia, náuseas, vómitos/diarrea (llegando a causar excepcionalmente deshidratación), heces blandas, dispepsia, molestias abdominales (dolor/retortijones), estreñimiento, flatulencia, colitis pseudomembranosa y raramente decoloración de la lengua.

Trastornos hepatobiliares: función hepática anormal incluyendo hepatitis e ictericia colestática, así como casos raros de necrosis hepática e insuficiencia hepática, que raramente dieron lugar a la muerte del paciente.

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo: prurito, erupción, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Excepcionalmente se han presentado reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrolisis tóxica epidérmica.

Trastornos del sistema músculo esquelético: artralgias.

Trastornos del aparato urinario: nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda.

Trastornos del sistema reproductor: vaginitis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Trastornos generales: candidiasis, astenia, parestesia y anafilaxia (excepcionalmente mortal) (ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

10.- Reacciones Adversas:

~~Los efectos adversos más comunes son a nivel gastrointestinal, seguido por alteraciones en el sistema nervioso central y periférico.~~

~~La mayoría de los efectos adversos son de leves a moderados, con sólo algunas alteraciones severas, que son predominantemente disturbios gastrointestinales, (diarrea, náuseas, vómitos, hepatitis y dolor abdominal), vértigo, cefalea, fatiga y alteraciones cutáneas (rash, urticaria)~~

~~El tratamiento debe ser discontinuado por estas causas, en un 0,7% de los pacientes.~~

~~Efectos adversos que ocurren en menos de un 1% de los pacientes son: Palpitaciones, ictericia colestásica, vaginitis, nefritis, somnolencia, angioedema y reacciones de fotosensibilidad.~~

12.- Información Toxicológica:

En general, los antibióticos del grupo de los macrólicos son considerados por poseer una menor toxicidad que otros antimicrobianos.

El efecto tóxico más común de los macrólidos incluye irritación gastrointestinal, colestasis, ototoxicidad, tromboflebitis y arritmias ventriculares. Estos efectos son usualmente reversibles una vez eliminado el medicamento.

Tratamiento de sobredosis :

- A.- **Emesis:** Puede ser indicada en una ingestión reciente. Es más efectiva dentro de los primeros 30 minutos.
- B.- **Lavado gástrico:** Puede ser indicado, si se realiza poco después de la ingestión, o en pacientes comatosos o que presentan riesgo de convulsión. Proteger las vías aéreas, por la posición de Trendenburt y posición decúbito lateral izquierdo o por intubación endotraqueal.
- C.- **Carbón activado/catárticos.**
- D.- Toxicidad aguda luego de una sobredosis es poco común. Comida, leche o antiácidos pueden ser administrados para malestares gastrointestinales.
- E.- Los efectos tóxicos de antibióticos macrólidos usualmente son reversibles una vez discontinuado el medicamento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

En cuanto al rango de toxicidad, los macrólidos en general, son antibióticos de bajo orden de toxicidad.

13.- Bibliografía:

- **DRUG INFORMATION AHFS, 1994**

 - **DRUG 44 (5) : 750 - 799 1992.**

 - **MERCK INDEX 11th Edition.**

 - **PDR 48 Edition 1994.**

 - **MICROMEDEX. Poisindex. Manejo toxicológico. Vol 90 - vence 31/12/96**
- BRITISH NATIONAL FORMULARY 46. 2003**

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL