

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg
(Azitromicina Dihidrato)

1. NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

AZITROM®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido dispersable contiene 500 mg de azitromicina (como dihidrato).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

~~Comprimidos dispersables: Azitrom Comprimidos Dispersables 500 mg son comprimidos blancos a casi blancos, redondos, lisos con los bordes biselados, con una ranura en una cara y marcados con "TEVA 500" en la otra.~~

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

La azitromicina está indicada para infecciones causadas por organismos susceptibles; infecciones del tracto respiratorio inferior incluyendo bronquitis y neumonía, en infecciones de la piel y tejidos blandos, en otitis media aguda y en infecciones del tracto respiratorio superior incluyendo sinusitis y faringitis/amigdalitis. ~~(La penicilina es la droga usual de elección en el tratamiento de la faringitis por *Streptococcus pyogenes*, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática. La azitromicina resulta generalmente efectiva en la erradicación del estreptococo desde la bucofaringe, sin embargo, hasta el momento no se dispone de datos que establezcan la eficacia de la azitromicina y la posterior prevención de la fiebre reumática).~~

En enfermedades de transmisión sexual, la azitromicina está indicada tanto en hombres como en mujeres en el tratamiento de infecciones genitales no complicadas debido a *Chlamydia trachomatis*.

También está indicada en el tratamiento del chancro blando debido a *Haemophilus ducreyi*, y en la infección genital no complicada debida a *Neisseria gonorrhoea* no multiresistente; se debe excluir la infección concomitante con *Treponema pallidum*.

4.2. Posología y Método de Administración

La azitromicina oral debe administrarse como una dosis única diaria.
Los comprimidos de azitromicina pueden tomarse con o sin alimentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg

En Adultos:

Para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual causadas por *Chlamydia trachomatis* y *Haemophilus ducreyi*, la dosis es de 1000 mg como una dosis oral única. Para infecciones no complicadas de tipo urogenitales, anorectales y faríngeas, causadas por *Neisseria gonorrhoeae* susceptible; la dosis recomendada es de 1000 mg de azitromicina en combinación con 250 mg de ceftriaxona I.M. o 2000 mg de azitromicina en combinación con 500 mg de ceftriaxona I.M. de acuerdo a las guías clínicas locales de tratamiento. Para pacientes que son alérgicos a las penicilinas y/o cefalosporinas, se recomienda una dosis única de 2000 mg de azitromicina. Los médicos tratantes deberán consultar las guías locales de tratamiento.

Para todas las otras indicaciones en las que se administra la formulación oral, la dosificación total de 1500 mg debe darse por 3 días en una cantidad de 500 mg por día. Como alternativa, la misma dosis total puede administrarse durante 5 días con 500 mg el día 1 y luego 250 mg los días 2 al 5.

En Niños:

La dosis total máxima recomendada para cualquier tratamiento en niños es de 1500 mg. En general, la dosis total en niños es 30 mg/kg.

La dosis total de 30 mg/kg debe administrarse como una dosis diaria única de 10 mg/kg por 3 días o administrada durante 5 días como una dosis diaria única de 10 mg/kg el día 1 y entonces 5 mg/kg durante los días 2 al 5.

Como alternativa a la dosis anterior, el tratamiento para niños con otitis media aguda puede administrarse como una dosis única de 30 mg/kg.

Los comprimidos de azitromicina deben administrarse sólo a niños que pesan más de 45 kg.

Poblaciones especialesEn los Ancianos:

Se utiliza en los ancianos la misma dosificación que en pacientes adultos. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles al desarrollo de arritmias de torsades de pointes que los pacientes jóvenes.

En Pacientes con Deterioro Renal:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con leve a moderado deterioro renal (GFR 10-80 mL/min).

Se debe tener mucha precaución cuando se administra azitromicina a pacientes con grave deterioro renal (GFR < 10 mL/min) (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso** y sección 5.2 **Propiedades Farmacocinéticas**).

En Pacientes con Deterioro Hepático: En pacientes con deterioro hepático leve a moderado se puede utilizar la misma dosis que en pacientes con función hepática normal (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg**Forma de administración

El comprimido se debe dispersar agitando en una cantidad suficiente de líquido tal como agua, jugo de manzana o naranja (al menos 30 ml) hasta que se obtiene una suspensión fina. Después de que la suspensión haya sido tragada, cualquier residuo debe ser resuspendido en un pequeño volumen de agua y ser tragado. El comprimido dispersable se puede tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

El uso de este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la azitromicina, eritromicina, cualquier macrólido o antibiótico cetólido o a cualquiera de sus excipientes incluidos en la lista de la sección 6.1.

4.4. Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**Hipersensibilidad**

Al igual que con la eritromicina y otros macrólidos, se han reportado reacciones alérgicas poco frecuentes y graves, incluyendo angioedema y anafilaxis (raramente fatal) y reacciones dermatológicas, ~~como~~ **incluyendo Pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG)**, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) (raramente mortal) y la reacción cutánea por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han resultado en síntomas recurrentes y requirieron un período más largo de observación y tratamiento

Si se produce una reacción alérgica, se debería discontinuar la administración del fármaco e instituir una terapia apropiada. Los médicos deberían ser conscientes de que la reaparición de síntomas alérgicos puede tener lugar cuando se descontinúa la terapia sintomática.

Estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPI)

Se ha reportado estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPI) tras el uso de azitromicina en los recién nacidos (tratamiento hasta 42 días de vida). Los padres y cuidadores deben ser informados de la necesidad de contactar con su médico si se presenta vómito o irritabilidad con la alimentación.

Hepatotoxicidad

Puesto que el hígado es la principal vía de eliminación de la azitromicina, el uso de azitromicina debe asumirse con precaución en pacientes con una enfermedad hepática importante.

Se han informado casos de función renal anormal, hepatitis, ictericia colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de los cuales resultaron en la muerte. Discontinuar la azitromicina inmediatamente si aparecen signos o síntomas de hepatitis.

Derivados de ergot

En pacientes que reciben derivados del ergot, ha sobrevenido ergotismo debido a la administración concomitante de algunos antibióticos macrólidos. No existen datos relacionados con la posibilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg**

de una interacción entre ergot y azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad teórica de ergotismo, no se debería administrar en forma concomitante azitromicina y derivados del ergot.

Sobreinfección

Como con cualquier preparación antibiótica se recomienda la observación en busca de signos de sobreinfección con organismos no susceptibles, incluyendo hongos.

Diarrea asociada con *Clostridium Difficile*

Se ha informado sobre diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la azitromicina, la que puede variar en severidad desde una diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que lleva a un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas productoras de hipertoxinas de *C. difficile* causan aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. DACD se debe considerar en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere un historial médico cuidadoso, ya que se ha informado la aparición de DACD más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Daño renal

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

Prolongación del intervalo QT

En el tratamiento con otros macrólidos, incluyendo azitromicina se ha observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongado, impartiendo un riesgo de arritmia cardíaca y Torsade de pointes (ver sección 4.8 **Efectos Indeseables**). Los prescriptores deben considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT, el que puede ser fatal, al evaluar los riesgos y beneficios del uso de azitromicina en los grupos de riesgo que incluyen:

- Pacientes con prolongación QT congénita o documentada.
- Pacientes que actualmente reciben tratamiento con otras sustancias activas que se sabe prolongan el intervalo QT, como los antiarrítmicos de clases IA y III, agentes antipsicóticos, antidepresivos y fluoroquinolonas.
- Pacientes con trastornos electrolíticos, particularmente en casos de hipokalemia e hipomagnesemia.
- Pacientes con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca.
- Pacientes mayores: pacientes mayores que pueden ser más susceptibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo QT..

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg

Miastenia gravis

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

4.5. Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Antiácidos: En un estudio farmacocinético en que se investigaron los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó efecto sobre la biodisponibilidad total, aunque las concentraciones séricas máximas se redujeron en aproximadamente un 24%. En pacientes que reciben tanto azitromicina como antiácidos, las drogas no se deberían tomar de manera simultánea.

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

Didanosina (Dideoxiinosina): La administración concomitante de 1200 mg/día de azitromicina con 400 mg/día de didanosina en seis pacientes VIH positivos no pareció afectar la farmacocinética en el estado estacionario de didanosina en comparación con el placebo.

Digoxina: Se ha informado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluida la azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina, ha resultado en un aumento de los niveles séricos del sustrato de glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran de manera concomitante azitromicina y sustratos de glicoproteína P, como la digoxina, se debería considerar la posibilidad de concentraciones elevadas de digoxina. Es necesario el monitoreo clínico, y posiblemente los niveles de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y luego de su discontinuación.

Derivados del Ergot: Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y derivados del ergot (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**).

Zidovudina: Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tienen poco efecto sobre la farmacocinética plasmática o excreción urinaria de la zidovudina o su metabolito glucuronido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en las células mononucleares sanguíneas periféricas. Es incierta la importancia clínica de este hallazgo, pero podría ser beneficioso para los pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg

La azitromicina no interactúa significativamente con el sistema citocromo P450 hepático. No se cree que experimente interacciones farmacocinéticas de droga como las observadas con eritromicina y otros macrólidos. El uso de azitromicina no produce la inducción del citocromo P450 o inactivación a través del complejo citocromo-metabolito.

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

Atorvastatina: La administración concomitante de atorvastatina (10 mg por día) y azitromicina (500 mg por día) no altera las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (sobre la base de un ensayo de inhibición de la HMG CoA reductasa). Sin embargo, se han informado casos post-comercialización en los cuales se presentó rabdomiólisis en pacientes que reciben azitromicina con estatinas.

Carbamazepina: En un estudio farmacocinético de interacción en voluntarios sanos, no se observó un efecto significativo sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina o sus metabolitos activos en pacientes que recibieron concomitantemente azitromicina.

Cimetidina: En un estudio farmacocinético que investiga los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada 2 horas antes que azitromicina sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de la farmacocinética de azitromicina.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos: En un estudio farmacocinético de interacción, la azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina administrada a voluntarios sanos. Existen informes recibidos en el período posterior a la comercialización, que señalan una anticoagulación potenciada luego de la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarina. Aunque no se ha establecido una relación causal, se debe tener en cuenta la frecuencia de monitoreo del tiempo de protrombina cuando la azitromicina se utiliza en pacientes que reciben anticoagulantes orales tipo cumarínicos.

Ciclosporina: En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina por 3 días y luego se les administró una dosis oral única de 10 mg/kg de ciclosporina, se encontró que la C_{max} y la ABC_{0-5} de la ciclosporina estaban elevadas de manera significativa. Por consiguiente, se debe ser muy cauteloso antes de considerar la administración concomitante de estas drogas. Si es necesaria la administración concomitante de estas drogas, se deben monitorear los niveles de ciclosporina y ajustar la dosis según corresponda.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg

Efavirenz: La administración concomitante de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz por 7 días no resultó en interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas.

Fluconazol: La administración concomitante de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la vida media de la azitromicina no se alteraron por la administración concomitante de fluconazol; sin embargo, se observó una disminución clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

Indinavir: La administración concomitante de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrados tres veces al día por 5 días.

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

Midazolam: En voluntarios sanos, la administración concomitante de 500 mg/día de azitromicina por 3 días no causó cambios clínicamente significativos en la farmacocinética y farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir: La administración concomitante de azitromicina (1200 mg) y nelfinavir en el estado estacionario (750 mg tres veces al día) resultó en concentraciones aumentadas de azitromicina. No se observaron efectos adversos clínicamente significativos y no se requirió efectuar ajustes de la dosis.

Rifabutina: La administración concomitante no afectó las concentraciones séricas de ambas drogas.

Se observó neutropenia en pacientes que recibieron tratamiento concomitante de azitromicina y rifabutina. Aunque se ha asociado la neutropenia con el uso de rifabutina, no se ha establecido una relación causal de la combinación con azitromicina (ver sección 4.8 **Efectos Indeseables**)

Sildenafil: En voluntarios sanos de sexo masculino, no hubo evidencia de un efecto de la azitromicina (500 mg diarios por 3 días) sobre la ABC y C_{max} , del sildenafil o su principal metabolito circulante.

Terfenadina: Los estudios farmacocinéticos no han informado evidencia alguna de una interacción entre azitromicina y terfenadina. Se han reportado casos muy poco frecuentes donde la posibilidad de tal interacción no podría ser excluida completamente; sin embargo, no hubo evidencia específica de que tal interacción haya ocurrido.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg

Teoflina: No existe evidencia de una interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administran de manera concomitante azitromicina y teofilina en voluntarios sanos.

Triazolam: En 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de 500 mg de azitromicina el día 1 y 250 mg el día 2 con 0,125 mg de triazolam el día 2 no tuvo un efecto significativo sobre ninguna de las variables farmacocinéticas para el triazolam en comparación con triazolam y placebo.

Trimetoprima/sulfametoxazol: La administración concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol DS (160 mg/800 mg) por 7 días con 1200 mg de azitromicina el día 7 no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones máximas, exposición total o excreción urinaria tanto de trimetoprima como sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a aquellas observadas en otros estudios.

4.6. Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en animales utilizando dosis en concentraciones hasta moderadamente tóxicas para la madre. En estos estudios, no se encontró evidencia de daño al feto debido a azitromicina. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos en animales no resultan siempre predictivos de la respuesta en humanos, la azitromicina debiera ser utilizada durante el embarazo sólo si resulta evidentemente necesario.

Lactancia

Se ha informado que la azitromicina se excreta en la leche materna, sin embargo no existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres en período de lactancia que hayan caracterizado la farmacocinética de la excreción de azitromicina en la leche humana.

Fertilidad

Se observó una reducción en el índice de embarazo después de la administración de azitromicina en estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas. Se desconoce la relevancia de este descubrimiento para los humanos.

4.7. Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Usar Máquinas

No existe evidencia que sugiera que la azitromicina puede tener un efecto sobre la capacidad del paciente para conducir u operar maquinarias.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg

4.8. Efectos Indeseables

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

En estudios clínicos, se han reportado los siguientes efectos indeseables:

Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático: En estudios clínicos, ocasionalmente se han observado episodios transitorios de neutropenia leve.

Trastornos del Oído y Laberínticos: Se ha reportado deterioro de la audición (incluyendo pérdida auditiva, sordera y/o tinnitus) en algunos pacientes que recibieron azitromicina. Muchos de éstos se han asociado con el uso prolongado o en altas dosis en estudios de investigación. En aquellos casos donde la información de seguimiento estuvo disponible, la mayoría de estos eventos fueron reversibles.

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

Trastornos Hepatobiliares: Función hepática anormal.

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

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

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 Sistema Linfático: Trombocitopenia.

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

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición: Anorexia.

Desórdenes Psiquiátricos: Reacción agresiva, nerviosismo, agitación y ansiedad.

Desórdenes del Sistema Nervioso: Mareo, convulsiones dolor de cabeza, hiperactividad, hipoestesia, parestesia, somnolencia y síncope. Existen reportes muy poco frecuentes de disgeusia y/o ageusia y pérdida y/o alteración del olfato.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg**

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

Trastornos Vasculares: Hipotensión.

Trastornos Gastrointestinales: Vómitos/diarrea (resultando de manera poco frecuente en deshidratación), dispepsia, constipación, colitis pseudomembranosa, pancreatitis e informes raros de cambio de color de la lengua.

Trastornos Hepatobiliares: Se han reportado hepatitis e ictericia colestásica, así como casos muy poco frecuentes de necrosis hepática e insuficiencia hepática, las que raramente resultan en muerte (ver sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**).

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo: Reacciones alérgicas incluyendo prurito, exantema, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Se han reportado con muy poca frecuencia graves reacciones adversas cutáneas graves en la piel, incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), y necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacción cutánea por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: Artralgia.

Trastornos Renales y Urinarios: Nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda.

Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración: Se ha reportado astenia, fatiga y malestar general.

4.9. Sobredosis

Los eventos adversos experimentados en dosis más altas de las recomendadas fueron similares a aquellos observados en dosis normales. En caso de sobredosis, resulta indicado aplicar medidas de apoyo y sintomáticas generales en la medida que se necesiten.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, ATC código J01FA.

Mecanismo de acción

La azitromicina es el primero de una subclase de antibióticos macrólidos, conocidos como azalidos y es diferente químicamente de la eritromicina. Químicamente deriva de la inserción de un átomo de nitrógeno dentro del anillo lactona de la eritromicina A. El nombre químico de la azitromicina es 9-deoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. El peso molecular es 749,0.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg****Electrofisiología cardíaca:**

La prolongación del intervalo QTc fue estudiado en un ensayo paralelo randomizado placebo controlado en 116 sujetos sanos que recibieron tanto cloroquina sola (1000 mg) o en combinación con azitromicina (500 mg, 1000 mg y 1500 mg una vez al día). La co-administración de azitromicina aumentó el intervalo QTc de una manera dosis-concentración dependiente. En comparación a la cloroquina sola, la mediana máxima (95% del límite de confianza superior) aumentó el QTcF en 5 (10) ms, 7 (12) ms y 9 (14) ms con la co-administración de 500 mg, 1000 mg y 1500 mg de azitromicina respectivamente.

Mecanismo de Resistencia

Los dos mecanismos de resistencia a macrólidos más frecuentes, incluyendo la azitromicina, son modificaciones objetivo (con más frecuencia por metilación del ARNr 23S) y eflujo activo. La ocurrencia de estos mecanismos de resistencia varía de especie a especie y, dentro de una misma especie, varía la frecuencia de resistencia por ubicación geográfica.

La modificación ribosómica más importante que determina la unión reducida de macrólidos es la dimetilación postranscripcional (N6) de la adenina en el nucleótido A2058 (sistema de numeración de *Escherichia coli*) del ARNr 23S por metilasas codificadas por genes *erm* (eritromicina ribosoma metilasa). Las modificaciones ribosómicas a menudo determinan la resistencia cruzada (fenotipo MLS_B) con otras clases de antibióticos, cuyos sitios de unión ribosómicos se superponen con los de los macrólidos: las lincosamidas (incluida la clindamicina), y la estreptogramina B (que incluye, por ejemplo, el componente quinupristino de quinupristina/dalfopristina). Diferentes genes *erm* están presentes en diferentes especies bacterianas, particularmente estreptococos y estafilococos. La susceptibilidad a los macrólidos también se puede ver afectada por los cambios mutacionales menos frecuentes en los nucleótidos A2058 y A2059, y en algunas de las otras posiciones del ARNr 23S, o en las proteínas L4 y L22 de la subunidad grande ribosomal.

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

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

La prueba de susceptibilidad se debe realizar mediante métodos estandarizados de laboratorio, como los descritos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Estos incluyen métodos de dilución (determinación de CIM) y métodos de susceptibilidad en disco. Tanto el CLSI como el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) proporcionan criterios de interpretación para estos métodos.

Sobre la base de diversos estudios, se recomienda que la actividad in vitro de azitromicina sea probada a temperatura ambiente para asegurar el pH fisiológico del medio de cultivo. Las tensiones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg

elevadas de CO₂, como a menudo se usan para estreptococos y anaerobios, y ocasionalmente para otras especies, tienen como resultado una reducción en el pH del medio. Lo anterior tiene un efecto adverso de mayor importancia en la potencia aparente de la azitromicina en comparación con la de otros macrólidos.

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

Criterios de interpretación de la susceptibilidad dilución según el CLSI

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

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

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

Incubación a temperatura ambiente.

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

Fuente: CLSI, 2012, 70, 2010.

La susceptibilidad también puede ser determinada mediante el método de difusión en disco. Midiendo los diámetros de la zona de inhibición después de la incubación a temperatura ambiente. Los discos de susceptibilidad contienen 15 µg de azitromicina. En la tabla que está a continuación se mencionan los criterios de interpretación para las zonas de inhibición, establecidos por el CLSI basándose en su correlación con las categorías de susceptibilidad de CIM.

Criterios de interpretación de la zona del disco según el CLSI

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg

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

Incubación a temperatura ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*.

Fuente: CLSI, 2012, CLSI, 2010.

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	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	
Diámetro de la zona de inhibición del disco (disco con 15 μ g)	
Organismo	Rango de control de calidad (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13 - 21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	21 - 26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19 - 25

Incubación a temperatura ambiente.

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

Fuente: CLSI, 2012.

El *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) también ha establecido puntos de corte de susceptibilidad para la azitromicina basándose en la determinación de CIM. En la tabla que está a continuación se mencionan los criterios de susceptibilidad de EUCAST.

Organismo	CIM (mg/L)	
	Susceptible	Resistente
Especies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	≥ 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$\geq 0,5$
<i>Estreptococo</i> β hemolítico ^a	$\leq 0,25$	$\geq 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12$	≥ 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$\geq 0,5$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,25$	$\geq 0,5$

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

EUCAST = *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*;

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

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, valid from 2012-01-01

www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg

Espectro antibacteriano

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y es deseable contar con la información local sobre resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Cuando sea necesario, se debe pedir consejo al experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de un agente en al menos algún tipo de infecciones es cuestionable.

La azitromicina demuestra resistencia cruzada con aislamientos gram positivos resistentes a la eritromicina. Como se dijo anteriormente, algunas modificaciones ribosómicas determinan la resistencia cruzada con otras clases de antibióticos, cuyos sitios de unión ribosómicos se superponen con los de los macrólidos: las lincosamidas (incluida la clindamicina), y la estreptogramina B (que incluye, por ejemplo, el componente quinupristino de quinupristina/dalfopristina). Se ha observado una disminución en la susceptibilidad a los macrólidos a lo largo del tiempo, en particular en *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, además de los estreptococos viridans y *Streptococcus agalactiae*.

Los organismos que comúnmente son susceptibles a la azitromicina incluyen:

Bacterias gram positivas aerobias y facultativas (cepas aisladas susceptibles a la eritromicina): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*,* *S. pneumoniae*,* *Streptococcus pyogenes*,* otros estreptococos β hemolíticos (Grupos C, F, G), y el estreptococo viridans. Las cepas aisladas resistentes a los macrólidos se encuentran con relativa frecuencia en las bacterias gram positivas aerobias y facultativas, en particular en el *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) y en el *S. pneumoniae* resistente a penicilina (SPRP).

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

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

Otros organismos: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*,* *Mycoplasma pneumoniae*,* *Treponema pallidum* y *Ureaplasma urealyticum*.

Patógenos oportunistas asociados con infecciones por VIH: MAC* y los microorganismos eucariotas *Pneumocystis jirovecii* y *Toxoplasma gondii*.

*La eficacia de azitromicina contra las especies indicadas ha sido demostrada en ensayos clínicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg****5.2. Propiedades Farmacocinéticas**Absorción

Luego de la administración oral en humanos, la azitromicina es ampliamente distribuida a través del organismo; la biodisponibilidad es de aproximadamente un 37%. El tiempo que demora en alcanzar los niveles plasmáticos máximos es de 2 a 3 horas.

Distribución

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

Estudios farmacocinéticos en humanos han mostrado niveles marcadamente muy elevados de azitromicina en el tejido más que en el plasma (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada) lo que indica que la droga se une fuertemente al tejido. Las concentraciones en los tejidos blanco, tales como pulmón, amígdala y próstata excedieron la MIC₉₀ para patógenos probables después de una dosis única de 500 mg.

Luego de la administración oral de dosis diarias de 600 mg de azitromicina, la concentración plasmática máxima promedio (C_{max}) fue de 0,33 µg/mL y 0,55 µg/mL el día 1 y el día 22 respectivamente. Las concentraciones máximas medias observadas en leucocitos, el mayor sitio de infección MAC diseminada, fueron de 252 µg/mL (± 49 %) y permanecieron por encima de 146 µg/mL (± 33 %) durante 24 horas en estado estable.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal plasmática refleja estrechamente la vida media de depleción de los tejidos de 2 a 4 días. Aproximadamente un 12% de una dosis administrada intravenosamente se excreta en la orina durante 3 días como droga original, en su mayoría durante las primeras 24 horas. La excreción biliar de azitromicina es la ruta principal de eliminación para la droga inalterada luego de la administración oral.

Se han encontrado muy altas concentraciones de droga inalterada en la bilis humana, junto con 1 O metabolitos, formados por N- y O-demetilación, por hidroxilación de los anillos desosamina y aglicona y por rompimiento del conjugado cladinosa. Comparando los análisis por HPLC y microbiológicos en tejidos es posible sugerir que los metabolitos no participan en la actividad microbiológica de la azitromicina.

Farmacocinética en Grupos Especiales de PacientesAncianos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg

En voluntarios ancianos (>65 años), se observaron valores de ABC ligeramente superiores después de 5 días de régimen en comparación con voluntarios jóvenes (< 40 años), pero no son considerados clínicamente significativos por lo que no se recomienda efectuar ajustes de la dosis.

Deterioro Renal

La farmacocinética de la azitromicina en pacientes con leve a moderado deterioro renal (GFR 10-80 mL/min) no resultó afectada luego de una dosis única de 1 gramo de azitromicina de liberación inmediata. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en ABC₀₋₁₂₀ (8,8 µg*h/mL vs. 11,7 µg*h/mL), C_{max} (1,0 µg/mL vs. 1,6 µg/mL) y CL_r (2,3 mL/min/kg vs. 0,2 mL/min/kg) entre el grupo con deterioro renal grave (GRF < 10 mL/min) y el grupo con función renal normal.

Deterioro Hepático

En pacientes con deterioro hepático leve (Clase A) a moderado (Clase B), no hubo evidencia de un cambio marcado en la farmacocinética de la azitromicina en comparación con aquellos con función hepática normal. En estos pacientes la depuración urinaria de la azitromicina parece aumentar, quizás compensada por la depuración hepática reducida.

5.3. Datos Preclínicos de Seguridad

Se ha observado fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) en diversos tejidos (por ejemplo, ojo, ganglios de la raíz dorsal, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo y/o páncreas) de ratones, ratas y perros con la administración de múltiples dosis de azitromicina. Se ha observado fosfolipidosis en igual medida en los tejidos neonatales de ratas y perros. El efecto ha mostrado ser reversible después de la suspensión del tratamiento con azitromicina. Se desconoce la significancia de este hallazgo en animales y en humanos.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**6.1. Lista de Excipientes**

~~Los comprimidos dispersables contienen~~

Excipientes c.s.: Sacarina sódica dihidrato, Celulosa microcristalina, Crospovidona, Povidona, Laurilsulfato de sodio, ~~Sílice coloidal anhidro~~ **Dióxido de silicio coloidal**, Estearato de magnesio, Saborizante naranja, Aspartamo.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna.

6.3. Vida Útil

24 meses.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AZITROM COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg

6.4. Precauciones Especiales de Almacenamiento

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Almacenar a no más de 25°C.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Estuche de cartulina impreso barnizado y/o etiquetado que contiene blíster de PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Al.

6.6. Precauciones Especiales de Eliminación y Otras Manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Elaborado por Pliva Croatia Ltd., Zagreb, Croacia.

Importado por LABORATORIO CHILE S.A.,

Av. Maratón N°1315, Santiago-Chile

Distribuido por DROGUERIA LABORATORIO CHILE S.A.,

Av. Boulevard Poniente N° 1313. Edif.11, Mod.15, Santiago-Chile.