

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	AZITROMICINA-250
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	250,0 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 6 cápsulas. Estuche por un blíster de PVC/Al con 6 cápsulas.
Titular del Registro Sanitario, país:	Empresa Laboratorios MedSol, Cuba.
Fabricante, país:	Empresa Laboratorios MedSol Unidad Empresarial de Base (UEB) NOVATEC, Planta NOVATEC, Cuba.
Número de Registro Sanitario:	M-15-019-J01
Fecha de Inscripción:	27 de enero de 2015.
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Azitromicina	250,0 mg
(eq. a 262,05 mg de Azitromicina dihidratada)	
Lactosa monohidratada	80,3 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Azitromicina está indicada en el tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos sensibles tales como:

Infecciones del aparato respiratorio superior e inferior (incluidas otitis media, Sinusitis, Faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía), producidas por diferentes gérmenes, entre otros: S.pneumoniae, H. Influenzae y parainfluenzae, M. Catarrhalis (la penicilina es fármaco de primera elección en el tratamiento de faringitis originado por streptococcus pyogenes, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática). Azitromicina es generalmente eficaz en la erradicación de streptococcus de la orofaringe sin embargo no se dispone aún de datos que establezcan la eficacia de la Azitromicina en la prevención de fiebre reumática.

Infecciones de la piel y tejidos blandos causados entre otros por S. Aureus, E. Coli, Klebsiella ssp, B. Fragilitis, Enterobacter ssp.

Enfermedades de transmisión sexual. Azitromicina está indicado en el tratamiento de las infecciones genitales no complicadas producidas por Chlamydia Trachomatis.

También está indicada en el tratamiento de las infecciones genitales no complicadas debidas a cepas no multiresistentes de Neisseria Gonorrhoeae, dada la posología recomendada para estos procesos, debe excluirse las infecciones concomitantes por Treponema Pallidum.

Contraindicaciones:

Azitromicina está contraindicada en pacientes con historias de reacciones alérgicas a Azitromicina o a cualquier antibiótico macrólido.

Precauciones:

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, se han comunicado excepcionalmente reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia. Algunas de estas reacciones con Azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

No hay datos farmacocinéticos referentes al uso de Azitromicina en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 40 mL/min.; por lo tanto, se debe tener precaución antes de prescribir Azitromicina a estos pacientes.

En los pacientes con deterioro hepático leve (clase A) a moderado (clase B) no existe evidencia de un cambio marcado en la farmacocinética sérica de Azitromicina comparada con aquellos que tienen función hepática normal.

En estos pacientes, la recuperación urinaria de Azitromicina parece aumentar, quizás para compensar la depuración hepática reducida. Por lo tanto, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con alteraciones hepáticas leves a moderadas. Sin embargo, dado que el hígado es la principal ruta de eliminación de la azitromicina, el uso del mismo debería ser llevado a cabo con precaución en pacientes con función hepática significativamente disminuida.

Como cualquier otro antibiótico se recomienda la observación de signos de superinfección con microorganismos no susceptibles, incluidos hongos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En el tratamiento de la neumonía, sólo se ha demostrado que la Azitromicina es segura y efectiva en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, de gravedad leve causada por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* en pacientes aptos para el tratamiento oral ambulatorio.

Azitromicina no deberá ser utilizada en pacientes con neumonía que no se consideren aptos para el tratamiento oral ambulatorio debido a factores de enfermedad severos o de riesgo tales como:

Pacientes con enfermedades intrahospitalarias, pacientes con bacteriemia conocida o sospechada, pacientes que requieren hospitalización, pacientes ancianos o debilitados, o pacientes con problemas significativos de salud subyacentes que pueden comprometer su capacidad para responder a su enfermedad (incluyendo inmunodeficiencia o asplenia funcional). No hay datos con respecto a la posibilidad de interacción entre los derivados ergotamínicos y azitromicina, sin embargo debido a la teórica posibilidad de un ergotismo, no se deben administrar simultáneamente Azitromicina y derivados ergotamínicos.

Azitromicina debe ser administrada 1 hora antes ó 2 horas después de las comidas

Efectos indeseables:

Azitromicina es bien tolerada con una baja incidencia de efectos colaterales.

Gastrointestinal: Anorexia, náuseas, vómitos/ diarrea (raramente resultando en deshidratación), heces blandas, dispepsia, molestias abdominales (dolor/ calambres), constipación, flatulencia, colitis pseudomembranosa e informas raros de decoloración lingual.

Sentidos especiales: Han sido informados casos de alteraciones auditivas con los antibióticos macrólidos. Ha habido informes de alteraciones en la audición, incluyendo pérdida de la audición, sordera y/o acúfenos en algunos pacientes que recibían Azitromicina. Muchos de éstos han sido asociados con el uso prolongado de dosis elevadas en estudios de investigación. En aquellos casos donde estuvo disponible la información de seguimiento, la mayoría de estos eventos fueron reversibles. Han sido comunicados raros casos de alteraciones del gusto.

Genitourinario: Nefritis intersticial y falla renal aguda.

Hematopoyética: Trombocitopenia.

Hígado/ Biliar: Se han comunicado función hepática anormal, incluyendo hepatitis e ictericia colestática, así como casos raros de necrosis hepática y falla hepática, que han resultado raramente en muerte. Sin embargo, no se ha establecido una relación casual.

Musculoesquelético: Artralgia

Psiquiátrico: Reacción agresiva, nerviosismo, agitación y ansiedad.

Reproductivo: Vaginitis.

Sistema nervioso central y periférico: Mareos/ Vértigo, convulsiones (como las observadas en otros macrólidos), cefalea, somnolencia, parestesia e hiperactividad.

Glóbulos blancos/ sistema Retículoendotelial: Ocasionalmente, en trabajos clínicos se observaron episodios pasajeros de reducción leve en el recuento de neutrófilos, aunque no ha sido establecida una relación causal con Azitromicina.

Piel/ Apéndices: Reacciones alérgicas incluyendo prurito, rash, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema.

Raramente han ocurrido casos de reacciones dérmicas severas, incluyendo eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica

Cardiovascular: Se han comunicado palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular (como las observadas con otros macrólidos), aunque no se ha establecido la relación causal con la Azitromicina.

General: Se han comunicado astenia, aunque no se ha establecido una relación causal, mononiliasis y anafilaxis (raramente fatal)

Es bien tolerado con una baja frecuencia de efectos colaterales. La mayoría de los efectos secundarios observados fueron de severidad ligera a moderada.

La mayoría de los efectos colaterales son de origen gastrointestinal, observándose ocasionalmente diarrea y heces blandas, anorexia, dispepsia, malestar abdominal (dolor/cólicos), náuseas, vómito y flatulencia (ninguno en más del 3 %).

Ocasionalmente se han observado elevaciones reversibles de las transaminasas hepáticas con una frecuencia similar a otros macrólidos y penicilinas utilizados en los estudios clínicos comparativos.

Ocasionalmente se han observado en los estudios clínicos episodios transitorios de neutropenia leve, aunque no se ha establecido una relación causal con azitromicina.

Se han presentado reacciones alérgicas que incluyen rash, fotosensibilidad, artralgias, edema, urticaria angioedema y la anafilaxia (excepcionalmente mortales).

En algunos casos se han reportado palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular (al igual que con otros macrólidos), astenia y parestesias aunque no se ha establecido una relación de causalidad con azitromicina.

Excepcionalmente se han presentado reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica.

Posología y método de administración:

Azitromicina debe administrarse en una sola dosis al día. La pauta de dosificación según las infecciones es la siguiente:

Adultos (incluidos los pacientes ancianos): La dosis total es de 1.5 g, la cual debe ser administrada en 500 mg (en una sola toma) al día durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante 5 días, con una dosis de 500 mg el primer día, seguidos de 250 mg diarios del día 2 al 5.

Para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual originados por *Chlamydia trachomatis*, o *Neisseria gonorrhoeae* sensible, la dosis es de 1 gramo tomado como dosis oral única.

Niños: En general, la dosis recomendada es de 10 mg/Kg/día, administrados en una sola toma, durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante 5 días, administrando 10 mg/Kg el primer día, para continuar con 5 mg/Kg al día durante los cuatro días restantes. La pauta posológica en función del peso es la siguiente:

Menos 15 Kg: 10 mg/Kg/día (administrado en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 10 mg/Kg el primer día, seguido de 5 mg/Kg al día durante 4 días, administrado en una sola dosis diaria.

15-25 Kg: 200 mg/día (administrados en una sola toma) durante tres días consecutivos; como alternativa, 200 mg el primer día, seguidos de 100 mg al día durante cuatro días, administrados en una dosis única diaria.

26-35 Kg: 300 mg /día (administrados en una sola toma) durante tres días consecutivos, como alternativa, 300 mg el primer día, seguidos de 150 mg al día durante cuatro días, administrados en una dosis única diaria.

36-45 Kg: 400 mg /día (administrados en una sola toma) durante tres días consecutivos, como alternativa, 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg al día durante cuatro días, administrados en una dosis única diaria.

Más de 45 Kg: La misma dosis que para adultos.

La administración tras comidas copiosas disminuye la biodisponibilidad al menos en un 50%. Por consiguiente al igual que muchos otros antibióticos, cada dosis debe ser tomada como mínimo una hora antes de la comida o dos horas después de la misma.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Teofilina: No ha habido ninguna evidencia de interacción farmacocinética entre Azitromicina y teofilina cuando se administra de forma concomitante a voluntarios sanos.

Warfarina: En un estudio farmacocinético de interacción, Azitromicina no altero el efecto de la warfarina (en dosis única de 15mg), administrada a voluntarios sanos. Azitromicina y Warfarina pueden administrarse conjuntamente, pero debe controlarse el tiempo de protrombina como se hace de forma rutinaria.

Ergotamínicos La posibilidad teórica de ergotismo contraindica el uso conjuntamente de Azitromicina con derivados ergotamínicos (Ver precauciones).

Ciclosporina: Algunos antibióticos macrólidos interfieren el metabolismo de la ciclosporina. En ausencia de estudios farmacocinéticos o datos clínicos sobre la potencial interacción entre la Azitromicina y ciclosporina, debe tenerse cuidado antes de administrar conjuntamente dichos fármacos .Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con estos.

Digoxina: Muchos pacientes han recibido simultáneamente Azitromicina y Glucósidos cardíacos, no habiéndose observado interacciones. Ciertos antibióticos macrólidos alteran el metabolismo de la digoxina (en el intestino) en algunos pacientes. En enfermos tratados conjuntamente con Azitromicina y digoxina deben 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 Azitromicina y antiácidos, no se ha observado ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron hasta un 30%. En pacientes que reciben estos dos fármacos, no deben ser tomados simultáneamente.

Cimetidina: En un estudio realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada dos horas antes de Azitromicina, no se observó alteración sobre la farmacocinética de Azitromicina.

Zidovudina: En un estudio preliminar sobre la tolerancia y farmacocinética de Azitromicina en pacientes VIH positivos tratados con Zidovudina, se administró a los pacientes un gramo de Azitromicina a intervalos semanales durante cinco semanas. No se observaron efectos con significaciones estadísticas sobre los parámetros farmacocinéticos de Zidovudina ni de su metabolito glucorónido. La única diferencia estadística significativa sobre la cinética de Azitromicina fue una disminución del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, cuando se compararon los niveles del primer y último día.

Uso en Embarazo y lactancia:

Los estudios de reproducción con animales han demostrado que Azitromicina atraviesa la placenta, pero no han revelado evidencias de daños al feto. No hay datos con respecto a la secreción materna. La seguridad de uso en el embarazo y lactancia humana no ha sido establecida. En embarazadas y lactantes Azitromicina solo debe usarse cuando no hay otra alternativa disponible.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No hay datos referentes a la sobredosificación. Si es necesario, están indicados el lavado gástrico y el tratamiento sintomático

Propiedades farmacodinámicas:

Azitromicina es el primer compuesto de una clase de antibióticos denominados químicamente azólidos, una subclase de los macrólidos. Químicamente derivan de una inserción de un átomo de nitrógeno en el anillo lactona de la eritromicina A.

El mecanismo de acción de la azitromicina es inhibir la síntesis proteica en las bacterias combinándose con la subunidad ribosómica 50s, interfiriendo con la translocación de los péptidos. Azitromicina demuestra actividad in vitro contra una amplia variedad de microorganismos, incluyendo:

Microorganismos aerobios Gram positivos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (Estreptococos beta- hemolíticos del grupo A), *Streptococcus pneumoniae*, Estreptococos alfa- hemolítico (grupo viridans) y otros estreptococos, y *Corynebacterium diphtheriae*. Azitromicina demuestra resistencia cruzada con cepas Gram positivas resistentes a la Eritromicina, incluyendo *Streptococcus faecalis* (Enterococcus) y muchas de las cepas de estafilococos meticilino resistentes.

Microorganismos aerobios Gram negativos: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter species*, *Yersinia species*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella spp*, *Pasteurella spp*, *Vibrio cholerae* y *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*. La actividad contra *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter spp*, *Aeromonas hydrophila* y *Klebsiella spp* son variables y deben realizarse pruebas de sensibilidad. *Proteus spp*, *Serratia spp*, *Morganella spp* y *Pseudomonas aeruginosa* son generalmente resistentes.

Microorganismos anaeróbicos: *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides spp*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus spp* y *Pectostreptococcus spp*, *Fusobacterium necrophorum* y *Propionibacterium acnes*.

Microorganismos de enfermedades de transmisión sexual: Azitromicina es activa contra *Chlamydia trachomatis* y también demuestra buena actividad contra *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus ducreyi*.

Otros microorganismos: *Borrelia burgdorferi* (agente de la enfermedad de Lyme), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Campylobacter spp* y *Listeria monocytogenes*. Patógenos oportunistas asociados con infecciones VIH- complejo *Mycobacterium avium*- intracelular, *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Tras su administración oral al hombre, la Azitromicina se absorbe rápidamente y se distribuye ampliamente por todo el organismo. Su biodisponibilidad es aproximadamente de 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de dos a tres horas. La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación

tisular de dos a cuatro días. En voluntarios ancianos (>65 años), los valores del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas vs tiempo (AUC), tras un régimen de cinco días de tratamiento fueron ligeramente más altos que los observados en voluntarios jóvenes (< 40 años), pero esta diferencia carece de significación clínica y por consiguiente no es necesario recomendar ajustes en la dosificación.

En sujetos sanos, cuando se administran cápsulas de Azitromicina conjuntamente con los alimentos, la velocidad de absorción (C_{máx}) de Azitromicina se reduce en un 52 % y la absorción total (AUC) en un 43 %. Los estudios farmacocinéticos han demostrado unos niveles tisulares de Azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima, indicando que la fijación tisular del fármaco es importante. Las concentraciones en los tejidos diana, como pulmón, amígdalas y próstata supera la CIM90 de los gérmenes patógenos habituales tras una dosis única de 500 mg. Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, en su mayoría en las primeras 24 horas. Se han encontrado aumento de las concentraciones del fármaco sin modificar en la bilis, junto con diez metabolitos, formados por N- y O-demetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona y por hidrólisis del conjugado cladinosa.

La comparación de los estudios de HPLC (cromatografía líquida de alta presión) y microbiológica tisulares sugieren que los metabolitos no juegan ningún papel en la actividad microbiológica de Azitromicina.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve (tipo A) a moderada (tipo B) no hay evidencias de cambios importantes de la farmacocinética sérica de Azitromicina, comparada con los pacientes de función hepática normal. En aquellos pacientes parece aumentar la recuperación urinaria de Azitromicina, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático.

En los estudios realizados con animales se han observado grandes concentraciones de Azitromicina en los fagocitos. En los modelos experimentales, las concentraciones de Azitromicina liberadas son más elevadas en la fagocitosis activas que en los fagocitos no estimulados; en modelos animales esto da lugar al depósito de altas concentraciones de Azitromicina en los focos de infección. En los estudios animales a altas dosis, administrando concentraciones de fármacos 40 veces superiores a las que se utilizaron en las prácticas clínicas, se ha visto que la Azitromicina causa fosfolipidosis reversible, generalmente sin consecuencias toxicológicas perceptibles. No hay evidencias de que este hecho tenga relevancia en el uso normal de Azitromicina en humanos.

La unión a proteínas plasmáticas es variable, disminuyendo desde un 51 % a 0.02 µg/mL hasta 7 % a 2 µg/mL. La excreción biliar de Azitromicina, predominantemente como droga inalterada es la principal ruta de eliminación. En el curso de una semana, aproximadamente el 6 % de la dosis administrada aparece como droga inalterada en la orina.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 27 de enero de 2015.