

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TRIAM® (azitromicina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo para suspensión oral
<b>Fortaleza:</b>	250mg/5 mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de PEAD para 30 mL y una jeringa dosificadora.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS CATEDRAL DE SCAVONE HNOS. S. A., ASUNCIÓN, PARAGUAY.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIOS CATEDRAL DE SCAVONE HNOS. S. A., ASUNCIÓN, PARAGUAY.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	071-16D3
<b>Fecha de Inscripción:</b>	6 de diciembre de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada 5 mL contiene:	
azitromicina (eq. a 262,03 mg de trihidrato de azitromicina)	250,00 mg
azúcar refinada	2016,108 mg
<b>Plazo de validez:</b>	Producto sin reconstituir: 24 meses Producto reconstituido: 8 días
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad. Producto reconstituído: Almacenar por debajo de 25 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Esta indicado en las enfermedades infecciosas que estén causadas por microorganismos sensibles a la Azitromicina.

Infecciones en el tracto respiratorio superior (sinusitis, faringitis, amigdalitis) e inferior (bronquitis, neumonía, neumonía atípica). Otitis media.

Infecciones de la piel y tejidos blandos. Enfermedades de transmisión sexual (uretritis, cervicitis), causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma*.

**Contraindicaciones:** Antecedentes alérgicos a cualquier antibiótico macrólido.

**Precauciones:** Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, se han comunicado excepcionalmente reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales).

Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

No hay datos acerca del uso de azitromicina en pacientes con enfermedad hepática grave (Child-Pough clase C). Si se considera imprescindible su administración, se deberá vigilar de forma periódica la evolución de las pruebas de función hepática.

El uso de antibióticos, entre ellos azitromicina, puede producir alteraciones en la flora habitual del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar un cuadro de colitis pseudomembranosa que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o semanas después de finalizado el mismo. Los casos leves responden normalmente a la supresión del tratamiento. Los casos moderados o graves pueden precisar además de un tratamiento de reposición hidroelectrolítico y un antibiótico efectivo frente a *Clostridium difficile*. Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente.

Como ocurre con otros antibacterianos, se pueden presentar sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, tales como hongos.

En niños menores de 6 meses la evidencia de seguridad de azitromicina es limitada.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:** Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, se han comunicado excepcionalmente reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales).

Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

No hay datos acerca del uso de azitromicina en pacientes con enfermedad hepática grave (Child-Pough clase C). Si se considera imprescindible su administración, se deberá vigilar de forma periódica la evolución de las pruebas de función hepática.

El uso de antibióticos, entre ellos azitromicina, puede producir alteraciones en la flora habitual del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar un cuadro de colitis pseudomembranosa que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o semanas después de finalizado el mismo. Los casos leves responden normalmente a la supresión del tratamiento. Los casos moderados o graves pueden precisar además de un tratamiento de reposición hidroelectrolítico y un antibiótico efectivo frente a *Clostridium difficile*. Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente.

Como ocurre con otros antibacterianos, se pueden presentar sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, tales como hongos.

En niños menores de 6 meses la evidencia de seguridad de azitromicina es limitada.

**Efectos indeseables:** Su tolerancia es muy buena, solo 0,3% de los pacientes han necesitado abandonar el tratamiento por efectos adversos, generalmente leves y/o moderados, en su mayoría de origen gastrointestinal: diarreas, heces blandas, dolores cólicos, flatulencia, náuseas y vómitos. No está establecida la relación causal entre la leve y transitoria reducción de los neutrófilos con el uso de este antibiótico macrólido.

**Posología y método de administración:** Se recomienda administrar en dosis única diaria, 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Niños: debido a la exclusiva concentración de TRIAM suspensión extemporánea (250mg/5mL), permite una dosificación exacta de acuerdo al peso corporal.

La dosis usual es de 0,2mL/Kg/día (10mg/kg/día) en una sola toma diaria durante 3 a 6 días consecutivos, de acuerdo al cuadro clínico y mejor criterio de facultativo. Una vez

reconstituida la suspensión debe almacenarse a temperaturas inferior a 25 °C en lugar seco y fresco por hasta 8 días.

**Interacción con otros productos medicinales 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.

**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 Cmax. 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 glucurónido. 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

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

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 ajustarla 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 7º 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.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:** Embarazo

No existen datos clínicos del uso de azitromicina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no ponen de manifiesto que haya efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo del feto (ver apartado 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad).

Azitromicina sólo deberá usarse durante el embarazo cuando no haya otra alternativa disponible.

#### Lactancia

No hay datos con respecto a la secreción en la leche materna. La seguridad de uso en humanos durante la lactancia no ha sido establecida. En mujeres en período de lactancia no debe utilizarse azitromicina o de ser necesario su uso, debe suprimirse la lactancia.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Se han descrito casos de sobredosis en pacientes que recibieron dosis de hasta 8 veces (4 gramos) la dosis recomendada en los que los acontecimientos adversos ocurridos fueron similares a los acontecidos a las dosis habituales. En caso de sobredosis, están indicadas medidas de soporte y sintomáticas generales.

No hay datos acerca de los efectos de la diálisis en la eliminación de azitromicina. No obstante, debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, no es de esperar que sea dializable de forma significativa.

#### **Sobredosis:**

Se han descrito casos de sobredosis en pacientes que recibieron dosis de hasta 8 veces (4 gramos) la dosis recomendada en los que los acontecimientos adversos ocurridos fueron

similares a los acontecidos a las dosis habituales. En caso de sobredosis, están indicadas medidas de soporte y sintomáticas generales.

No hay datos acerca de los efectos de la diálisis en la eliminación de azitromicina. No obstante, debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, no es de esperar que sea dializable de forma significativa.

**Propiedades farmacodinámicas:** Azitromicina es un antibiótico azárido que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50S del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.

Sensibilidad:

Los puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias ( $\mu\text{g/mL}$ ) recomendados por la NCCLS deberán interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y en el tiempo para especies determinadas, siendo deseable obtener información de resistencias a nivel local, particularmente cuando se trata de infecciones graves. La información que se proporciona a continuación solamente constituye una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a azitromicina.

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

Tras su administración por vía oral a voluntarios sanos, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas ( $t_{\text{max}}$ ) es de 2-3 horas. La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días. En voluntarios ancianos ( $>65$  años), los valores del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo (AUC) tras un régimen de 5 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 de la dosificación.

Distribución

La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable dependiendo de la concentración alcanzada en plasma, oscilando entre un 51% a  $0,02 \mu\text{g/ml}$  y un 7% a  $2 \mu\text{g/ml}$ . Los estudios de farmacocinética han demostrado unos niveles tisulares de azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima), lo que indica que la fijación tisular del fármaco es importante. Las elevadas concentraciones de azitromicina obtenidas en pulmón, amígdalas y próstata se mantienen aun cuando las concentraciones en suero o plasma disminuyen por debajo de los niveles detectables. Tras una dosis única de 500 mg, las concentraciones en los tejidos diana, como pulmón, amígdalas y próstata superan las CIM90 de los patógenos habituales.

No hay datos clínicos disponibles sobre la distribución de azitromicina a la placenta y al líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo/Eliminación

Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, mayoritariamente en las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, o por hidrólisis del conjugado cladinosa. Estos metabolitos no parecen poseer actividad microbiológica.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:** Una vez reconstituida la suspensión debe almacenarse a temperaturas inferior a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  en lugar seco y fresco por hasta 8 días.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 6 de diciembre de 2016.

