

PROSPECTO AZITROGALEN

MEDIDAS: 80 mm x 160 mm

FECHA: 11/11/2022

AZITROGALEN®

Azitromicina 200 mg/5 mL Antibiótico

Polvo para suspensión extemporánea – Vía Oral

Fórmula:

Cada 5 mL de suspensión extemporánea contiene:

Azitromicina 200 mg
(equiv. a 209,6 mg de Azitromicina dihidrato)

Excipientes.....c.s.

Cada 5 mL de solución diluyente contiene:

Metilparabeno7,50 mg
Propilparabeno1,58 mg
Excipientes.....c.s.

Indicaciones:

Este medicamento está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles a azitromicina:

- Infecciones del aparato respiratorio inferior: bronquitis aguda y neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderadamente grave.
 - Infecciones del aparato respiratorio superior: sinusitis y faringitis/amigdalitis.
 - Otitis media aguda.
 - Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada, por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipelas.
 - Uretritis y cervicitis no complicadas producidas por *Chlamydia trachomatis*.
- Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Mecanismo de acción:

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico: macrólidos. Código ATC: J01FA10

La azitromicina es el primero de una subclase de los antibióticos macrólidos, conocidos como azálidos.

La molécula se forma al añadir un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de la eritromicina A. El nombre químico de azitromicina es 9-deoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homo-eritromicina A.

La azitromicina se une al componente 23S del RNA ribosómico (RNAr) en la subunidad 50s del ribosoma. Bloquea la síntesis de las proteínas inhibiendo la etapa de transpeptidación/translocación de dicha síntesis proteica.

Mecanismo de resistencia:

Generalmente, la resistencia de diferentes especies bacterianas a los macrólidos se produce mediante tres mecanismos asociados con la alteración del lugar de acción, la modificación del antibiótico o por la alteración del transporte del antibiótico (bomba de expulsión). La bomba de expulsión en estreptococos obedece a la presencia de los genes *mf* y da lugar a una resistencia limitada a los macrólidos (fenotipo M). La modificación en la diana está controlada por metilinas codificadas por genes *erm*.

Los dos mecanismos de resistencia a macrólidos más frecuentemente encontrados, incluyendo azitromicina, son la modificación del lugar de acción (a menudo por metilación del 23S rRNA) y la bomba de expulsión. La aparición de estos mecanismos de resistencia varía de especie a especie y dentro de la misma especie, la frecuencia de resistencia varía según la localización geográfica.

Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas en *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA).

Las cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina.

Las cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas sensibles a meticilina (MSSA).

La inducción de resistencias significativas en ambos modelos, in vitro e in vivo, es rara, siendo =1 el aumento de dilución en CMI para *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *Enterobacteriaceae*, después de 9 administraciones sub-letales de principio activo y

tres aumentos de dilución para *S. aureus* el desarrollo de resistencias *in vitro* causadas por mutación es rara.

Puntos de corte:

Los criterios de sensibilidad a azitromicina para patógenos bacterianos típicos basándose en la determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) según el EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, v 6.0 (01.01.2016)) se listan en la tabla que aparece a continuación:

| | CMI | |
|---|-----------|------------|
| | Sensibles | Resistente |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | ≤ 1 | > 2 |
| <i>Staphylococcus spp. (grupos A, B, C y G)</i> | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| <i>Staphylococcus pneumoniae</i> | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 0,125 | > 4 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤ 0,25 | > 0,5 |

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por tanto, es útil disponer de la información local sobre resistencias para ciertas especies y particularmente para el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe solicitar un informe de experto cuando el uso del medicamento en algunos tipos de infección sea cuestionable por causa del nivel de prevalencia de resistencia local.

Espectro antibacteriano de azitromicina:

-Especies frecuentemente sensibles:

*Aerobios Gram-positivos: *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus pneumoniae* (sensible a eritromicina, sensible a penicilina), *Streptococcus pyogenes* (sensible a eritromicina).

*Aerobios Gram-negativos: *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli-ECET*, *Escherichia coli-ECEA*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Legionella spp.*, *Moraxella catarrhalis* (sensible a eritromicina, sensibilidad intermedia a eritromicina), *Pasteurella multocida*.

*Anaerobios: *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Propionibacterium spp.*

*Otros microorganismos: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria spp.*, *Complejo Mycobacterium avium*, *Mycoplasma pneumoniae*.

-Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema:

*Aerobios Gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (sensible a meticilina), *Coagulasa-neg. Staphylococci* ((sensible a meticilina (resistencia mayor del 50%)), *Streptococcus pneumoniae* (sensibilidad intermedia a penicilina, resistente a penicilina, sensibilidad intermedia a eritromicina), *Streptococcus pyogenes*

(sensibilidad intermedia a eritromicina), *Grupo Streptococci viridans* (sensibilidad intermedia a penicilina).

*Aerobios Gram-negativos: *Moraxella catarrhalis* (resistente a eritromicina), *Neisseria gonorrhoeae*. *Anaerobios: *Peptostreptococcus spp.*

-Organismos intrínsecamente resistentes:

*Aerobios Gram positivos: *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococci MRSA MRSE*, *Streptococcus pneumoniae* (resistente a eritromicina, resistente a penicilina y eritromicina), *Streptococcus pyogenes* (resistente a eritromicina), *Grupo Streptococci viridans* (resistente a penicilina, resistente a eritromicina).

*Aerobios Gram negativos: *Pseudomonas aeruginosa*.

*Anaerobios: *Grupo Bacteroides fragilis*.

Farmacocinética:

-Absorción:

Tras su administración por vía oral, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 2-3 horas.

-Distribución:

La azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares de azitromicina considerablemente superiores (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada) que las concentraciones plasmáticas. Esto indica que el fármaco se une ampliamente en

COLOR

Pantone 1778 C

ARTE & DISEÑO

FIRMA

FECHA: / / HORA: :

DIRECCIÓN TÉCNICA

FIRMA

FECHA: / / HORA: :

COMERCIAL

FIRMA

FECHA: / / HORA: :

PROSPECTO AZITROGALEN

MEDIDAS: 80 mm x 160 mm

FECHA: 11/11/2022

los tejidos (volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 31 L/kg). El valor de la concentración máxima media observada en plasma (C_{max}) después de una administración a dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0,4 µg/mL, 2-3 horas después de la administración. Con la dosificación recomendada no se produce acumulación plasmática/sérica. La acumulación se produce en los tejidos donde los niveles son mucho mayores que en el plasma/suero. Tres días después de la administración de 500 mg como dosis única o en dosis divididas, se hallan concentraciones de 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g y 0-0,3 µg/mL en el pulmón, próstata, amígdalas y plasma, respectivamente.

Los picos de concentraciones medias medidos en leucocitos periféricos son mayores que el CMI90 de los patógenos más habituales.

En estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, la azitromicina se acumula en los fagocitos; la liberación se promueve por fagocitosis activa. La unión a proteínas plasmáticas de azitromicina en el suero es variable y oscila del 52% a 0,005 µg/mL al 18% a 0,5 µg/mL, dependiendo de la concentración sérica.

-Biotransformación y eliminación:

La semivida de eliminación plasmática terminal sigue a continuación de la semivida de depleción tisular que es de 2 a 4 días.

Se han encontrado concentraciones de hasta 237 µg/mL de azitromicina en la bilis humana junto con otros 10 metabolitos (formados por N- y O- desmetilación, por hidroxilación de los anillos de desoxamina y del anillo de glucosa, o por hidrólisis del conjugado cadiosina), 2 días después de un tratamiento de 5 días. Una comparación de los métodos de HPLC y determinación microbiológica sugiere que los metabolitos no tienen un papel importante en la actividad microbiológica de azitromicina.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

-Pacientes de edad avanzada:

La farmacocinética de la azitromicina en hombres de edad avanzada fue similar a la de adultos jóvenes, sin embargo, en mujeres de edad avanzada, aunque se observaron picos de concentraciones mayores (aumentados alrededor de un 30-50%), no se produjo acumulación significativa.

En voluntarios de edad avanzada (>65 años), siempre se observaron después de un tratamiento de 5 días valores de AUC superiores (29%) que en voluntarios jóvenes (<45 años). Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes; por lo tanto, no se recomienda un reajuste posológico.

-Insuficiencia renal:

Después de una dosis oral única de azitromicina de 1 g, la C_{max} media y el AUC₀₋₁₂₀ aumentaron un 5,1% y un 4,2% respectivamente en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular de 10-80 mL/min) comparada con la función renal normal (tasa de filtración glomerular >80 mL/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <10 mL/min), la C_{max} media y el AUC₀₋₁₂₀ aumentaron en un 61% y un 35% respectivamente en comparación con los valores normales.

-Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, no hay evidencias de un cambio marcado en la farmacocinética sérica de azitromicina en comparación con la función hepática normal. En estos pacientes, la recuperación urinaria de azitromicina parece aumentar tal vez para compensar la reducción del aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave.

-Población pediátrica:

La farmacocinética se ha estudiado en niños de 4 meses a 15 años que tomaron cápsulas, gránulos o suspensión. La C_{max} alcanzada con 10 mg/kg el día 1 seguido de 5 mg/kg de los días 2 a 5, fue ligeramente inferior a la de adultos con 224 µg/L en niños de 0,6 a 5 años y después de 3 días y de 383 µg/L en los de edades entre 6 y 15 años. El t_{1/2} a las 36 h en niños mayores estuvo dentro del rango esperado en adultos.

Posología:

La duración del tratamiento en cada una de las enfermedades infecciosas se detalla a continuación.

-Población pediátrica con peso superior de 45 kg, adultos y pacientes de edad avanzada:

La dosis total de azitromicina es de 1.500 mg distribuida en 3 días (500 mg una vez al día).

Como alternativa, la misma dosis se puede administrar durante un periodo de 5 días (500 mg como dosis única el primer día, seguida de 250 mg una vez al día).

En la uretritis y cervicitis no complicadas producidas por *Chlamydia trachomatis*, la dosis es de 1.000 mg como dosis única oral.

En la sinusitis, el tratamiento se dirige a adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad.

Hay otras formas farmacéuticas disponibles para pacientes con un peso superior a 45kg.

-Población pediátrica con peso inferior de 45 kg:

La azitromicina suspensión debe usarse en niños con peso inferior de 45 kg.

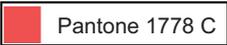
La dosis total recomendada en la población pediátrica de niños mayores de 1 año es de 30 mg/kg, administrados en una sola toma diaria de 10 mg/kg durante 3 días consecutivos.

Como alternativa, la misma dosis puede ser administrada durante un periodo de 5 días, administrando una dosis única de 10 mg/kg el primer día, para continuar con una dosis única de 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

Faringitis estreptocócica, en niños mayores de 2 años, 10 mg/kg o 20 mg/kg durante 3 días, en la que no se debe exceder de la dosis máxima diaria de 500 mg.

La pauta posológica en función del peso sería la siguiente:

| Peso (kg) | 3 días de tratamiento* | 5 días de tratamiento* | Contenido del frasco (mL) |
|-----------|--|---|---------------------------|
| 10-15 | Día 1 al 3: administrar 10 mg/ kg al día en una única dosis. | Día 1: administrar 10 mg/ kg al día en una única dosis. Día 2-5: administrar 5 mg/ kg al día en una única dosis. | 15 mL |
| 16-25 | Día 1 al 3: 200 mg al día (5 mL) en una única dosis. | Día 1: 200 mg (5 mL), en una única dosis. Día 2-5: 100 mg (2,5 mL), en una única dosis. | 15 mL |
| 26-35 | Día 1 al 3: 300 mg (7,5 mL) en una única dosis. | Día 1: 300 mg (7,5 mL), en una única dosis. Día 2-5: 175 mg (3,75 mL), en una única dosis. | 22,5 mL |
| 36-45 | Día 1 al 3: 400 mg (10 mL) en una única dosis. | Día 1: 400 mg (10 mL), en una única dosis. Día 2-5: 200 mg (5 mL), en una única dosis. | 30 mL |
| >45 | La misma dosis que para los adultos | La misma dosis que para los adultos | 37,5 mL |

| COLOR | ARTE & DISEÑO | DIRECCIÓN TÉCNICA | COMERCIAL |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
|  | FIRMA | FIRMA | FIRMA |
| | FECHA: / / HORA: : | FECHA: / / HORA: : | FECHA: / / HORA: : |

PROSPECTO AZITROGALEN

MEDIDAS: 80 mm x 160 mm

FECHA: 11/11/2022

La dosis máxima para niños está correlacionada con la dosis frecuente en adultos, siendo esta de 1.500 mg de azitromicina.

-Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada se utiliza la misma dosis recomendada que en el caso de los adultos. Dado que las personas de edad avanzada pueden ser pacientes que estén desarrollando enfermedades proaritmicas, se recomienda especial precaución debido al riesgo de producirse arritmia cardiaca y torsades de pointes.

-Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 mL/min).

-Pacientes con insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pough clase A o B).

Forma de administración:

La azitromicina se administra una sola vez al día, por vía oral. La suspensión se puede tomar con o sin comida. La suspensión se debe agitar antes de cada toma. **Instrucciones para preparar la suspensión:** agregar el volumen total de la solución diluyente en el frasco que contiene al polvo, tapar el frasco y agitar energicamente. No sustituir la solución diluyente por agua u otro tipo de solvente. Utilizar el dosificador para extraer la cantidad del producto indicada por el médico. La suspensión extemporánea puede conservarse durante 5 días a temperatura refrigerada (2°C a 8°C).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina, a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido o a alguno de los excipientes de la formulación.

Reacciones adversas:

Las reacciones se clasifican por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo al siguiente criterio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

-Infecciones e infestaciones: Poco frecuentes: candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis candidiasis oral. Frecuencia no conocida: colitis pseudomembranosa.

-Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia, eosinofilia. Frecuencia no conocida: trombocitopenia, anemia hemolítica.

-Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: angioedema, hipersensibilidad. Frecuencia no conocida: reacción anafiláctica.

-Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Poco frecuentes: anorexia.

-Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: nerviosismo, insomnio. Raras: agitación. Frecuencia no conocida: agresividad, ansiedad, delirio, alucinación.

-Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareo, somnolencia, disgeusia, parestesia. Frecuencia no conocida: síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis.

-Trastornos oculares: Poco frecuentes: alteración visual.

-Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuentes: sordera, trastorno del oído, vértigo. Frecuencia no conocida: alteración de la audición, incluyendo sordera, acúfenos.

-Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: palpitaciones. Frecuencia no conocida: torsade de pointes, incluyendo taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT en el ECG.

-Trastornos vasculares: Poco frecuentes: sofocos. Frecuencia no conocida: hipertensión.

-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: disnea, epistaxis.

-Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: diarrea. Frecuentes: vómitos, dolor abdominal, náuseas. Poco frecuentes: estreñimiento, disfgia, flatulencia, dispepsia, gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar. Frecuencia no conocida: pancreatitis, cambio de

color de la lengua.

-Trastornos hepatobiliares: Raras: función hepática anormal, ictericia colestática. Frecuencia no conocida: insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal), hepatitis fulminante, necrosis hepática.

-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis. Raras: reacciones de fotosensibilidad, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrolisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme.

-Trastornos musculoesqueléticos: Poco frecuentes: osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello. Frecuencia no conocida: artralgia.

-Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: disuria, dolor renal. Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.

-Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Poco frecuentes: metrorragia, trastorno testicular.

-Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción: Poco frecuentes: edema, astenia, malestar general, fatiga, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico.

-Exploraciones complementarias: Frecuentes: recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre, basófilos elevados, monocitos elevados, neutrófilos elevados. Poco frecuentes: aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirrubinemia, potasio anormal en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada, plaquetas aumentadas, hematócrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal.

-Lesiones traumáticas e intoxicaciones: Poco frecuentes: complicación postintervención.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas en el Laboratorio o en la Autoridad Sanitaria.

Precauciones y Advertencias:

-Reacciones alérgicas:

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales) y reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Si ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

-Hepatotoxicidad:

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida. Algunos pacientes puede que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

Debe realizarse inmediatamente un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. La administración de azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

-Derivados ergotamínicos:

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad teórica de desarrollo de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

-Sobreinfección:

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

| | ARTE & DISEÑO | DIRECCIÓN TÉCNICA | COMERCIAL |
|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| COLOR  Pantone 1778 C | FIRMA FECHA: / / HORA: : | FIRMA FECHA: / / HORA: : | FIRMA FECHA: / / HORA: : |

PROSPECTO AZITROGALEN

MEDIDAS: 80 mm x 160 mm

FECHA: 11/11/2022

-Diarrea asociada a Clostridium difficile:

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colecto mía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

-Insuficiencia renal:

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular <10 mL/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina, por lo que azitromicina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

-Prolongación del intervalo QT:

Durante el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardiaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardiaca y torsade de pointes. Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo torsade de pointes), que puede provocar una parada cardiaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

*con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.

*que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida, terfenadina, agentes antipsicóticos (como pimozida), antidepresivos (como citalopram) y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina).

*con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.

*con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca grave.

-Miastenia gravis:

Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina.

-Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:

*Las presentaciones en comprimidos recubiertos y las cápsulas duras de azitromicina no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

*En zonas con elevada resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tener en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros macrólidos.

-Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina para la prevención o tratamiento de infección por el Complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en niños.

Se ha notificado estenosis pilórica hipertrofica infantil tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida). Se debe informar a los padres y cuidadores para que contacten con su médico si aparece vómito o irritabilidad con la alimentación.

-Fertilidad, embarazo y lactancia:

***Fertilidad:**

Se desconoce la relevancia clínica en humanos de una reducción en la tasa de embarazos.

***Embarazo:**

No existen suficientes datos sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. En estudios realizados se demostró que la azitromicina atraviesa la placenta. No se ha confirmado la seguridad del uso del principio activo azitromicina durante el embarazo. Por tanto, la azitromicina sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio supera al riesgo.

***Lactancia:**

Se ha notificado que la azitromicina se secreta en la leche materna, sin embargo, no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en madres lactantes que hayan caracterizado la farmacocinética de la excreción de azitromicina en la leche humana. Por lo tanto, deben tomarse precauciones cuando se administra a mujeres en período de lactancia.

-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

-Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa y galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben consumir este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene metilparabeno y propilparabeno.

Este medicamento contiene 463,33 mg de propilenglicol cada 5 mL. Puede producir síntomas parecidos al alcohol por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento contiene 463,33 mg de sorbitol cada 5 mL. Puede producir un ligero efecto laxante.

Interacciones:

-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 aproximadamente un 25%. Los pacientes en tratamiento con azitromicina por vía oral y antiácidos no deben tomar dichos medicamentos simultáneamente. La azitromicina debe ser administrada al menos una hora antes o dos horas después del antiácido.

-Cetirizina: En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el equilibrio estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

-Didanosina: La administración conjunta de dosis diarias de 1.200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

-Digoxina y colchicina: Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas de digoxina. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

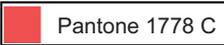
-Zidovudina: Dosis únicas de 1.000 mg y dosis múltiples de 1.200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónico. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

-Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT: La azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular.

-Derivados ergotamínicos: Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos por lo que no se recomienda su uso concomitante.

-Citocromo P450: La azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. No parece que haya interacciones farmacocinéticas como las observadas para la eritromicina y otros macrólidos. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromometabolito no ocurren con azitromicina.

-Atorvastatina: La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificados casos postcomercialización de rhabdomiolisis en pacientes que

| | ARTE & DISEÑO | DIRECCIÓN TÉCNICA | COMERCIAL |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| COLOR | FIRMA | FIRMA | FIRMA |
|  | FECHA: / / HORA: : | FECHA: / / HORA: : | FECHA: / / HORA: : |

PROSPECTO AZITROGALEN

MEDIDAS: 80 mm x 160 mm

FECHA: 11/11/2022

reciben azitromicina con estatinas.

-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, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante.

-Cimetidina: En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada 2 horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con 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. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.

-Ciclosporina: En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC₀₋₅ de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis convenientemente.

-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.

-Fluconazol: La administración conjunta de una dosis única de 1.200 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, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

-Indinavir: La administración conjunta de una dosis única de 1.200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado 3 veces al día durante 5 días.

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

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

-Nelfinavir: La administración de 1.200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

-Rifabutin: La administración conjunta de azitromicina y rifabutin no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos. Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutin. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutin, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina.

-Sildenafil: En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y C_{max} del sildenafil o de su principal metabolito circulante.

-Terfenadina: En estudios farmacocinéticos 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.

-Teofilina: En estudios en voluntarios sanos no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

-Triazolam: La administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2)

con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

-Trimetoprima-sulfametoxazol: La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1.200 mg de azitromicina en el día 7^o 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.

Sobredosis:

Las reacciones adversas ocurridas a dosis superiores a las recomendadas fueron muy similares a las acontecidas a las dosis normales.

-Síntomas: Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida reversible de la audición, náusea intensa, vómitos y diarrea.

-Tratamiento: En caso de sobredosis, están indicada la administración de carbón activo, medidas generales sintomáticas y medidas de soporte general de las funciones vitales.

En caso de sobredosis o reacciones severas de intoxicación, recurrir al Hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología en el Hospital de Trauma Prof. Dr. Manuel Giagni, sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción - Paraguay. Teléfono: (021) 220.418.

Restricciones del uso:

Uso profesional.

Presentación:

Caja conteniendo 1 frasco con polvo para suspensión extemporánea + 1 frasco con solución diluyente para preparar 30 mL de suspensión extemporánea + 1 dosificador.

Caja conteniendo 1 frasco con polvo para suspensión extemporánea + 1 frasco con solución diluyente para preparar 50 mL de suspensión extemporánea + 1 dosificador.

Conservación:

Mantener a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

La suspensión extemporánea puede conservarse durante 5 días a temperatura refrigerada (2°C a 8°C).

Mantener fuera del alcance de los niños.

Venta autorizada por la DINAVISIA.

Elaborado por **LABORATORIOS GALENO S.A.**,
Ruta 1 Mcal. Francisco Solano López, km 15,200, San Lorenzo - Paraguay.
D.T.: Q. F. Gabriela Enciso
Reg. Prof. N° 4.671

Venta Bajo Receta Simple Archivada - Industria Paraguaya



LABORATORIOS GALENO S.A.
Ruta 1 Mcal. Francisco Solano López,
km 15,200, San Lorenzo - Paraguay.
Tel.: (+595-21) 583 235
www.galeno.com.py

COLOR



Pantone 1778 C

ARTE & DISEÑO

FIRMA

FECHA: / / HORA: :

DIRECCIÓN TÉCNICA

FIRMA

FECHA: / / HORA: :

COMERCIAL

FIRMA

FECHA: / / HORA: :