

**SUSPENSIÓN
EXTEMPORÁNEA
VÍA ORAL**

Etimicin® Azitromicina

Composición:

- Cada 5 mL de suspensión extemporánea de **Etimicin® 200** contiene: Azitromicina 200,0 mg; Excipientes c.s.
- Cada 5 mL de suspensión extemporánea de **Etimicin® 400** contiene: Azitromicina 400,0 mg; Excipientes c.s.

- Cada 100 mL de solución diluyente contiene: Sorbitol 70% 15,00 g; Propilenglicol 1,00 g; Metilparabeno 0,15 g; Propilparabeno 0,03 g; Agua purificada c.s.

Mecanismo de Acción: La azitromicina es un antibiótico del grupo de los azalidos, subclase de los antibióticos macrólidos, para la administración oral. Es un derivado de la eritromicina; sin embargo, difiere químicamente de la misma, dado que un átomo de nitrógeno sustituido por metilo, se ha incorporado al anillo de lactona. Actúa interfiriendo con la síntesis de la proteína microbiana, por unión a la subunidad 50S del ribosoma, e inhibiendo la translocación de los péptidos. Se concentra en los fagocitos y fibroblastos. Los estudios *in vitro* sugieren que la concentración en los fagocitos puede contribuir a la distribución de la droga en los tejidos inflamados. **Talla: Espectro antibacteriano de azitromicina.**

Especies
Especies frecuentemente sensibles:
- Aerobios Gram-positivos
Corinebacterium diphtheriae.
Streptococcus pneumoniae; Sensible a eritromicina; Sensible a penicilina
Streptococcus pyogenes; Sensible a eritromicina
- Aerobios Gram-negativos
Borrelia burgdorferi.
Escherichia coli-ECE1.
Escherichia coli-ECEA.
Haemophilus influenzae.
Haemophilus ducreyi.
Legionella spp.
Moraxella catarrhalis; Sensible a eritromicina. Sensibilidad intermedia a eritromicina.
Streptococcus pneumoniae
- Aerobios
Fusobacterium nucleatum
Fusobacterium necrophorum.
- Prévulos spp.
Polysphondylium spp.
Protozoarios spp.
- Otros microorganismos
Chlamydia pneumoniae.
Chlamydia trachomatis.
Listeria spp.
Complexo Mycobacterium avium.
Mycoplasma pneumoniae.
Ureaplasma urealyticum.
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
- Aerobios Gram-positivos
Staphylococcus aureus; Sensible a metilina
Cocci gram-veg., Staphylococcus; Sensible a metilina*
Streptococcus pneumoniae; Sensibilidad intermedia a penicilina. Resistente a penicilina; Sensibilidad intermedia a eritromicina
Streptococcus pyogenes; Sensibilidad intermedia a eritromicina.
Grupo Streptococcus viridans; Sensibilidad intermedia a penicilina
- Aerobios Gram-negativos
Streptococcus pneumoniae; Resistente a eritromicina
- Aerobios
Phlebotomus spp.

Organismos intrínsecamente resistentes
- Aerobios Gram positivos
Corinebacterium spp.
Enterococcus spp.
Staphylococcus MRSA, MRSE
Streptococcus pneumoniae; Resistente a eritromicina; Resistente a penicilina y eritromicina.
Streptococcus pyogenes; Resistente a eritromicina.
Grupo Streptococcus viridans; Resistente a penicilina, Resistente a eritromicina.
- Aerobios Gram negativos
Pseudomonas aeruginosa.
- Aerobios
Grupo Bacteroides fragilis.

Población pediátrica: Tras la evaluación de los estudios llevados a cabo en niños, no se recomienda el uso de azitromicina para el tratamiento de la malaria, ni en monoterapia con medicamentos basados en cloroquina o artemisinina, ya que no se ha establecido la inferioridad frente a los medicamentos antimaláricos recomendados en el tratamiento de la malaria no complicada.

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: 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) a las concentraciones plasmáticas máximas observadas) que las concentraciones plasmáticas. Esto indica que el fármaco se une ampliamente en 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 microgramos/mL, 2-3 horas después de la administración. Con la dosificación recomendada no se produce acumulación plasmática/celular. La acumulación se produce en los tejidos donde los macrófagos administrados por vía intravenosa 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 microgramos/L, 0,6 - 2,3 microgramos/L, 2,0-2,8 microgramos/L y 0-0,3 microgramos/mL en el pulmón, próstata, amígdalas y plasma, respectivamente. Los picos de concentraciones medias medidos en leucocitos perifericos, son mayores que el C_{max} de los patógenos más habituales. En estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, azitromicina se acumula en los fagocitos; la liberación se promueve por fagocitosis activa. En modelos animales, este proceso parece contribuir a la acumulación tisular de la azitromicina. La unión a proteínas plasmáticas de azitromicina en el suero es variable y oscila del 52% a 0,005 microgramos/L al 18% a 0,5 microgramos/mL, dependiendo de la concentración sérica.

-Farmacodinamia y eliminación: La semivida de eliminación plasmática terminal sigue a continuación de la semivida de depleción tisular que es de 2 a 4 días. 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 (4-45 años). Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes; por lo tanto, no se requiere un reajuste posológico. Aproximadamente el 12% de la dosis administrada por vía intravenosa se excreta de forma inalterada en la orina durante un periodo de 3 días; la mayor proporción durante las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones de hasta 237 microgramos/mL de azitromicina en la bile humana junto con otros 10 metabolitos (formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de los anillos de desoxima y de un anillo de glucosa, o por hidrólisis del conjugado diadina). Dos días después de un tratamiento de 5 días. Una comparación de metabolitos de C₁₄ y de la metilina de C₁₄ sugiere que los metabolitos no tienen un papel importante en la actividad microbiológica de azitromicina.

Farmacodinamia en situaciones clínicas especiales

-Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética de 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.

-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 es menor, 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/día 1 seguido de 5 mg/kg los días 2, 5, 7 y 8 fue ligeramente inferior a la de adultos con 254 microgramos en niños de 4 años a 10 años, 500 mg/día y de 383 microgramos/L en los de edades entre 6 y 15 años. El T_{1/2} a las 36 horas en niños mayores estuvo dentro del rango esperado en adultos.

-Datos preclínicos sobre seguridad: En estudios con animales usando exposiciones 40 veces superiores a las que se alcanzaron con dosis terapéuticas clínicas, se encontró que azitromicina causó foliculitis reversible, pero como regla general no hubo consecuencias toxicológicas asociadas. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para humanos que recibían azitromicina siguiendo las recomendaciones. Las investigaciones electrofisiológicas han demostrado que azitromicina prolonga el intervalo QT.

-Potencial carcinogénico: No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico.

-Potencial mutagénico: No hay evidencia de un potencial para mutaciones genéticas y cromosómicas en modelos *in vivo* e *in vitro*.

-Toxicidad para la reproducción: No se han observado efectos teratogénicos en estudios de embriotoxicidad en ratas después de administración en ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg. La dosis más alta administrada produjo ligeros retrasos en la osificación fetal y en el aumento de peso de la madre. En estudios pre y postnatales en ratas, se han observado ligeros retrasos después de la administración de 50 mg/kg/día de azitromicina.

Indicaciones: La 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, faringomigalitis, bronquitis y neumonía). La penicilina es el fármaco de primera elección en el tratamiento de faringitis originadas por Streptococcus pyogenes, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática. La azitromicina es generalmente eficaz en la erradicación de estreptococos 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 de gravedad leve a moderada, por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipelas. -Enfermedades de transmisión sexual: la azitromicina está indicada en el tratamiento de las infecciones genitales no complicadas producidas por Chlamydia trachomatis. También está indicado en el tratamiento de las infecciones genitales no complicadas debidas a cepas no multiresistentes de Neisseria gonorrhoeae (dada la posología recomendada para estos procesos, deben excluirse las infecciones concomitantes por Treponema pallidum). -Infecciones del aparato urogenital: Uretritis (gonocócica y no gonocócica) y cervicitis no complicadas producidas por Chancroida. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Posología: La dosis está establecida por el médico en función de las necesidades individuales y del tipo de infección. Para conseguir una eficacia óptima, se debe seguir fielmente las indicaciones del médico en cuanto a la dosis y duración del tratamiento. En general, la pauta posológica en función del peso es la siguiente:

- Suspenión: Niños <16 años.
- Etimicin® 200: -Cada 5ml de suspensión contiene 200 mg de azitromicina.
- Etimicin® 400: -Cada 5ml de suspensión contiene 400mg de azitromicina.
- Niños con peso <16 kg: 10 mg/kg/día, administrados en una sola toma, durante 5 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/día durante los cuatro días restantes.

-Niños de 15-25 kg: 200mg/día, administrados en una sola toma durante 3 días consecutivos.
Como alternativa, 200mg el primer día, seguidos de 100mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.

-Niños de 26-35 kg: 300mg/día, administrados en una sola toma durante 3 días consecutivos.
Como alternativa, 300mg el primer día, seguidos de 150mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.

-Niños de 36-45 kg: 400mg/día, administrados en una sola toma durante 3 días consecutivos.
Como alternativa, 400mg el primer día, seguidos de 200mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.

-Niños con peso igual o mayor a 45 kg, la misma dosis que para los adultos. La dosis total es de 1.500 mg, que se deben administrar en una sola toma durante 3 días.
De forma alternativa, la misma dosis total (1.500 mg) puede administrarse a lo largo de un periodo de 5 días, con una dosis de 500 mg el primer día seguida de 250 mg diarios del día 2 al 5. En uretritis y cervicitis no complicadas causadas por Chlamydia trachomatis, la posología es de 1.000 mg en una única dosis administrada por vía oral.

Precaución en alteraciones especiales
-Para el tratamiento de la feroingomitalitis, la dosis recomendada es de 20 mg/kg/día durante 3 días consecutivos (dosis máxima diaria: 500 mg).

-Pacientes de edad avanzada: En los pacientes de edad avanzada se emplea la misma dosis que en el caso de los adultos. Debido a que los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes con alteraciones arritmias se recomienda especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes.

-Pacientes con alteración de la función renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min), o grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min).

-Pacientes con alteración de la función hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función hepática de leve (Child-Pough clase A) a moderada (Child-Pough clase B). No hay datos acerca de una dosis de acetaminofeno en casos de alteraciones de la función hepática más grave (Child-Pough clase C).

Nota: Para el tratamiento de la sinusitis, se dispone de dosis limitadas para niños menores de 16 años.

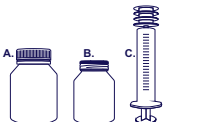
Modo de Uso: La azitromicina suspensión se debe administrar una sola vez al día, por vía oral. La administración seguida de una comida sustancial reduce la biodisponibilidad de por lo menos el 50 %. Por lo tanto, como con otros antibióticos, cada dosis debería ser administrada por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. También se recomienda no tomar antácidos que contengan aluminio o magnesio, mientras se esté recibiendo azitromicina.

-Instrucciones para preparar la suspensión: Agregar la solución diluyente, tapar el frasco y agitar energéticamente. Utilizar la jeringa dosificadora para extraer la cantidad del producto indicada por el médico. La suspensión reconstruida tiene una validez de 5 días. Luego de utilizarla, se debe guardar en un lugar fresco, fuera del alcance de los niños.

Precaución: No sustituir la solución diluyente por agua u otro tipo de solvente.

***CAJA CONTENIDO:**

- A. Un frasco para 30 mL con polvo para suspensión.
- B. Un frasco con solución diluyente.
- C. Una jeringa dosificadora.



Instrucciones para preparar la suspensión:

1. Agregar al polvo el líquido solvente.

2. Agitar bien.

3. Quitar la cubierta de polietileno a la jeringa dosificadora y destapar el frasco de ETIMICIN®.

4. Luego insertar firmemente la punta circular de la jeringa, en la boca del frasco.

5. Colocar nuevamente el frasco en posición normal y rellene la jeringa cargada.

6. Vacíe el contenido de la jeringa directamente en la boca del paciente.

7. Cerrar el frasco. A partir de la primera dosis la punta circular, que venía asociada a la jeringa, se deja en el frasco. Se puede reutilizar la jeringa hasta cumplir el tratamiento.

8. Colocando el frasco invertido (con la punta/jeringa insertada) comienza a desplazar el émbolo de la jeringa hasta la marca que indica la dosis.

Lavar la jeringa con abundante agua tibia y guardar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la azitromicina, eritromicina u otro antibiótico macrolídico. Niños menores de 6 meses.

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

Tabla de Reacciones Adversas posible o problemáticamente relacionadas con azitromicina basadas en las notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización.

Sistema de Clasificación Organos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 <10	Poco frecuentes ≥1/1.000 <100	Raras ≥1/10.000 <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis Infección vaginal Neumonía Infección fúngica Infección bacteriana Faringitis Gastroenteritis Trastornos respiratorios Rinitis Candidiasis oral		Colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Eosinofilia		Trombocitopenia Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema Hipersensibilidad		Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia		
Trastornos psiquiátricos			Narcolepsia Insomnio	Agitación	Agresividad Ansiedad Delirio Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Mareo Somnolencia Parosmia Parestesia		Síndrome Convulsiones Hipoestesia Hiperactividad psicomotora Anorexia Agustia Parosmia Mastenia gravis
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			Sordera Trastorno del oído Vertigo		Alteración de la audición, incluyendo tinnitus, acúfenos
Trastornos cardíacos			Palpitaciones		Torsade de Pointes Arritmia incluyendo taquicardia ventricular Prolongación de QT del ECG
Trastornos vasculares			Sofocos		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Dysnea Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Náuseas	Estreñimiento Fatuosidad Dispepsia Gastritis Dyslogia Distensión abdominal Boca seca Ercutos Úlceras en la boca Hipersensibilidad salivar		Pancreatitis Cambios de pigmentación en la lengua
Trastornos hepatobiliares					Función hepática alterada ictericia colestática Hepatitis fulminante Neurosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido conectivo			Erupción cutánea Prurito Urticaria Dermatitis Piel seca Hiperhidrosis		Reacción a fármaco con eritema y sistemas sistémicos (SJS), necrosis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Osteoartritis Malga Dolor de espalda Dolor de cuello		Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrosis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme.
Trastornos renales y urinarios			Dysuria Dolor renal		Insuficiencia renal legata Nefritis intersticial

Notificación de sospechas de reacciones adversas

En la sospecha de una reacción adversa tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <https://www.mspbs.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: farmacovigilancia.dnvs@mspbs.gov.py.

Precauciones y Advertencias: **Reacciones alérgicas:** Al igual que con entorinotica y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas como pustulosas exantemática generalizada aguda (que puede asociarse a fiebre, eosinofilia y síntomas sistémicos) (DRESS). 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 reparación de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinue la terapia frente a los síntomas de la misma.

Hepatoxicidad: 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 ha notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo de la función de órganos vitales. Algunos pacientes que han 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, omea oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. La administración de azitromicina debe suspenderse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

Derivados ergolámicos: En pacientes que reciben derivados ergolámicos, han aparecido casos de ergolismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergolamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de anemia ventricular, se debe administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Sobreinfección: Al igual que con cualquier antibiótico, se recomienda seguimiento por si aparecen signos de sobreinfección con agentes no sensibles, incluyendo de tipo fúngico.

Diarrea asociada a Clostridium difficile: Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile (DCCD) con el uso de casi todos los agentes antibióticos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede variar desde un cuadro leve a colitis grave con agentes antibióticos 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 DCCD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de Clostridium difficile, causa un incremento en la mortalidad y mortalidad, ya que estas toxinas pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DCCD 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 DCCD hasta dos meses después de la administración de los agentes antibióticos.

Insuficiencia renal: En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica de 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 cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para causar una arritmia cardíaca llamada de torques. Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo torsades de torques), que puede provocar una parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proaritmias preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

-con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido.

-con un tratamiento con otros sustancias que prolongan el intervalo QT como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amilofrona y sotalol), cisaprida y terfenadina; antipsicóticos (como pimozida); antipresivos (como olataniproya); y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y tozoruclina).

-Con alteraciones electrolíticas, particularmente en casos de hipopotasemia o hipomagnesemia.

-Con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca 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.

-Este medicamento no es adecuado para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

-En zonas con elevada resistencia a entorinotica A, es especialmente importante tomar en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros antibióticos.

Protección ocular: No se ha establecido la seguridad del uso de azitromicina para la prevención o tratamiento de infección por el Complejo Mycobacterium avium (MAC) en niños.

Se ha notificado estenosis plúvea 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 aparecen vómito o inestabilidad con la alimentación.

Advertencia sobre excitación:

-Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

-Este medicamento contiene colorante rojo FDC #40, que puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido salicílico.

-Este producto contiene propilenglicol, que con dosis elevadas o uso prolongado puede producir alteraciones renales y hepáticas.

-Este medicamento contiene pequeña cantidad de sodio; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Uso durante el embarazo y lactancia

Embarazo: No se dispone de datos adecuados sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad para la reproducción realizados en animales muestran que se produce el paso a través de la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos. No se ha confirmado la seguridad de azitromicina respecto al uso de principio activo durante el embarazo. Por consiguiente, azitromicina solo deberá administrarse durante el embarazo si el beneficio compensa el riesgo.

Lactancia: La limitada información disponible en la literatura médica publicada indica que la azitromicina está presente en la leche humana a una dosis diaria media máxima estimada de 0,1 a 0,7 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos graves de la azitromicina en lactantes.

La decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con azitromicina debe tomarse teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el riesgo del tratamiento para la madre.

Fertilidad: En estudios de fertilidad realizados en ratas, se observó la reducción de las tasas de embarazo después de la administración de azitromicina. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Precauciones de uso: Este producto debe utilizarse en forma restringida en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, miastenia gravis, trastornos electrolíticos, y reacciones graves de hipersensibilidad a fármacos.

Interacciones: **Anti-ídicos:** En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de anti-ídicos 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 anti-ídicos no deben tomar dichos medicamentos simultáneamente.

Ceftriaxona: En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con ceftriaxona 200 mg durante el equilibrio estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didosanos: La administración conjunta de doso días de 1.200 mg/dosis de azitromicina y 400 mg/dosis de didanosina en E VIH positivo, no pareció afectar la farmacocinética en estado de equilibrio estacionario de didanosina comparado con placebo.

Digoxina y colchicina: Se ha notificado que la administración conjunta de anti-ídicos macrólidos, incluyendo la azitromicina con sustratos de la glicoproteína P. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de un aumento de los niveles séricos del sustrato de glicoproteína P. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de un aumento de la concentración sérica del sustrato, si la azitromicina y el sustrato de glicoproteína P como la digoxina son administrados conjuntamente. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y glicoproteína P.

Zidovudina: Dosis únicas de 1.000 mg o dosis múltiples de 1.200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron sólo un pequeño efecto en la farmacocinética plasmática o en la excreción renal de zidovudina o de su metabolito glucuronido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de la sangre periférica. La relevancia clínica de este hallazgo está clara, pero podría ser beneficioso para los pacientes.

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

Derivados ergolámicos: E uso combinado de azitromicina y derivados ergolámicos no se recomienda debido al potencial teórico de ergolismo.

Citocromo P450: 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 entorinotica y otros macrólidos. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, via complejo citocromo-metabolito 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 HMGCoR reductasa). Sin embargo, se han notificado casos post-comercialización, de rabdomiolisis en pacientes en tratamiento con atorvastatina y estatinas.

Carbamazepina: En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina en su metabolismo 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 dos horas antes, sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de esta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con azitromicina.

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.

Sistema de Clasificación Organos	Muy frecuentes >10%	Frecuentes >1% a <10%	Poco frecuentes <1% a <10%	Raras >101.000 a <11.000	Frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
					Metrorragia Trastorno testicular
Trastornos generales					
alteraciones en el lugar de administración					Edema Astenia Mialgia general Fiebre Edema de la cara Dolor torácico Pirexia Dolor
Exploraciones complementarias					Aumento de proteína Aumento de apartado aminoazotado Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de bilirrubina bilirrubina sanguínea Aumento de urea en suero Aumento de ácido urico Aumento de creatinina en sangre
					Niveles alterados de potasio en sangre Aumento de fosfatasa alcalina en sangre Aumento de glucosa en orina Aumento de plaquetas Aumento de monocitos Aumento de neutrófilos
					Aumento de hematócrito Aumento de bicarbonato Niveles de sodio alterados
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y consecuencias de procedimientos terapéuticos					Complicación posterior a procedimientos quirúrgicos

Tras su comercialización se han notificado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínicos. 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 que reciben anticoagulantes orales cumarínicos.

-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 medicamentos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con estos.

-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 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, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

-Hidroxicloroquina: La azitromicina se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que pueden inducir arritmia cardíaca (p. ej., hidroxicloroquina).

-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 tres veces al día durante 5 días.

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

-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 1200 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 administran 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: No hay evidencia de interacción entre azitromicina y terfenadina, según lo notificado en los estudios farmacocinéticos. Se han notificado casos raros en los que la posibilidad de dicha interacción no puede estar totalmente excluida, sin embargo, no existe evidencia específica de que se haya producido. Se debe administrar con precaución azitromicina en combinación con terfenadina.

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

-Triazolam: En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg el día 1 y 250 mg el día 2 con 0,125 mg de triazolam el 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 trimetoprima ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

Sobredosis:

-Signos, Síntomas: Los síntomas típicos de sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida de la audición, náuseas severas, vómitos y diarrea.

-Tratamiento: En caso de una sobredosis está indicada la administración de carbón activado, tratamiento sintomático general y medidas para mantener las funciones vitales, según sea requerido. 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. En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología, en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongeols, Asunción -Paraguay- .Tel.: (595-21) 220 418.

Presentación:

-Cajas conteniendo 1 frasco con polvo para preparar suspensión extemporánea + 1 frasco con solución diluyente de 30 mL + jeringa dosificadora.

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C). Mantener fuera del alcance de los niños.

AGITAR ANTES DE USAR

La suspensión reconstituida se debe mantener refrigerada (entre 2°C y 8°C) durante un máximo de 5 días.

