

  

# MACROMAX

## AZITROMICINA

### Vía oral

### Comprimidos recubiertos 500 mg

#### FÓRMULA

Macromax comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene **Azitromicina dihidrato** 525,00 mg (equivalente a 500,00 mg de Azitromicina base). Excipientes: Lauril sulfato de sodio; Estearato de Magnesio; Croscarmelosa sódica; Celulosa microcristalina; Talco; Polivinilpirrolidona; Opadry II Y 30-18084 –A –White.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico de amplio espectro.  
Clasificación ATC: J01FA10.

#### INDICACIONES

Macromax está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por gérmenes sensibles a la azitromicina:

Infecciones del aparato respiratorio superior e inferior, tales como otitis media, sinusitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía. Para el tratamiento de la faringoamigdalitis debida a *Streptococcus pyogenes*, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática. La penicilina es el fármaco de primera elección. 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 azitromicina en la prevención de fiebre reumática. Infecciones odonto-estomatológicas. Infecciones de la piel y tejidos blandos. Enfermedades de transmisión sexual. Uretritis y cervicitis no complicadas. Chancroide. Debe descartarse una posible infección sífilítica concomitante, debido a que requiere tratamiento específico.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La Azitromicina es un antibiótico azáolido, perteneciente al grupo farmacoterápico de los macrólidos, que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50S del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.

Azitromicina muestra actividad *in vitro* contra una amplia gama de gérmenes, tales como:

Aerobios Gram positivos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus beta hemolítico* del Grupo A, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus alfa hemolítico* (Grupo viridans), otros estreptococos, *Corynebacterium diptheriae*.

La azitromicina presenta resistencia cruzada con otras gram-positivas resistentes a la eritromicina. La mayor parte de las cepas de *Enterococcus faecalis* y *Staphylococci* resistentes a la metilicina son resistentes a la azitromicina.

Aerobios Gram negativos: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis*, especies de *Acinetobacter*, especies de *Yersinia*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, especies de *Shigella*, especies de *Pasteurella*, *Vibrio cholerae* y *parahaemolyticus*, *pleisiomonas shigelloides*.

Demuestra actividad variable con respecto a *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, especies de *Enterobacter*, *Aeromona hydrophila*, especies de *Klebsiella*. En caso de infecciones producidas por estas especies bacterianas, deberían efectuarse pruebas de sensibilidad *in vitro*. Por lo general, especies de *Proteus*, especies de *Serratia*, especies de *Morganella* y *Pseudomona aeruginosa* suelen ser resistentes.

Anaerobios: *Bacteroides fragilis*, especies de *Bacteroides*, *Clostridium perfringens*, especies de *Peptococcus*, especies de *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium necrophorum* y *Propionibacterium acnes*. Microorganismos que causan enfermedades venéreas: *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus ducreyi*.

Otros microorganismos: *Borrelia burgdorferi* (agente de la enfermedad de Lyme), *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium*, especies de *Campylobacter* y *Listeria monocytogenes*.

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 proporcionada constituye una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a la azitromicina. La azitromicina, al no presentar en su estructura anillo  $\beta$ -lactámico, es activa frente a cepas de microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas.

Farmacocinética: Luego de la administración por vía oral a voluntarios sanos, la biodisponibilidad de azitromicina es

aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (tmax) es de 2-3 horas.

La vida media de eliminación plasmática refleja fielmente la vida media de eliminación tisular y es de entre 2 y 4 días.

En voluntarios ancianos (>65 años), los valores del área bajo la curva de concentración plasmática - 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.

La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable dependiendo de la concentración plasmática alcanzada, oscilando entre un 51% a 0,02  $\mu$ g/ml y un 7% a 2  $\mu$ g/ml. Los estudios de farmacocinética han demostrado niveles tisulares de azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima), lo que indica que la distribución y fijación tisular del fármaco es importante. Las elevadas concentraciones de azitromicina obtenidas en pulmón, amígdalas y próstata se mantienen aún 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.

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, hidroxilación o hidrólisis. Estos metabolitos no parecen poseer actividad microbiológica.

En casos de alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos. En casos de alteración renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min) frente a los pacientes con función renal normal se observaron las siguientes diferencias en los parámetros farmacocinéticos: AUC<sub>0-120</sub> (8,8  $\mu$ g hr/ml versus 11,7  $\mu$ g hr/ml), Cmax (1,0  $\mu$ g/ml versus 1,6  $\mu$ g/ml) y CLR (2,3 ml/min/kg versus 0,2 ml/min/kg).

En pacientes con insuficiencia hepática de leve (Child-Pough clase A) a moderada (Child-Pough clase B) no hay evidencia de cambios importantes de la farmacocinética de azitromicina comparada con la de pacientes con función hepática normal. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave (Child Pough clase C).

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La azitromicina debe administrarse en una sola dosis al día.

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso y tipo de infección del paciente, de la siguiente manera: **Adultos:** La dosis a administrar es de 500 mg al día durante 3 días consecutivos (dosis total de 1500 mg). Como alternativa, la misma dosis total (1500 mg) puede ser administrada durante 5 días, con una dosis de 500 mg el primer día, seguida de 250 mg diarios del día 2 al 5.

Para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual la dosis es de 1000 mg, tomada como dosis oral única.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario el ajuste de dosis.

Niños y adolescentes: En general, con la única excepción del tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica, la dosis recomendada es de 10 mg/kg/día, administrados en una sola toma, durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante 5 días, administrando 10 mg/kg el primer día, para continuar con 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

La pauta posológica en función del peso es la siguiente:

Peso en kg	Régimen de 3 días	Régimen de 5 días
< 15 kg:	10 mg/kg una vez al día, los días 1 a 3.	10 mg/kg el primer día, seguidos de 5 mg/kg una vez al día, los días 2 a 5.
15-25 kg:	200 mg/día (5 ml), una vez al día, los días 1 a 3.	200 mg (5 ml) el primer día, seguidos de 100 mg (2,5 ml) una vez al día, los días 2 a 5.
26-35 kg:	300 mg/día (7,5 ml) una vez al día, los días 1 a 3.	300 mg (7,5 ml) el primer día, seguidos de 150 mg (3,75 ml) una vez al día, los días 2 a 5.
36-45 kg:	400 mg/día (10 ml) una vez al día, los días 1 a 3.	400 mg (10 ml) el primer día, seguidos de 200 mg (5 ml) una vez al día, los días 2 a 5.
> 45 kg:	Igual dosis que los adultos.	Igual dosis que los adultos.

Para el tratamiento de la faringoamigdalitis, la dosis recomendada es de 20 mg/kg/día durante 3 días consecutivos (dosis máxima diaria de 500 mg).

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); en los pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min) deberá prescribirse con mucha cautela.

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 del uso de azitromicina en casos de alteraciones de la función hepática más grave (Child-Pough clase C).

#### FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se recomienda tomar el medicamento con el estómago vacío (una hora antes o dos horas después de las comidas) para garantizar la mejor absorción posible.

Comprimidos: Los comprimidos deben ser ingeridos enteros, sin masticar, con agua.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a azitromicina, a otros antibióticos macrólidos, o a cualquiera de los excipientes de la formulación.



## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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 sangrienta. La aparición puede ocurrir durante el tratamiento o semanas después de finalizado el mismo. Los casos leves responden normalmente al tratamiento. Los casos moderados o graves pueden precisarse 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 sobrefecciones por microorganismos no sensibles, tales como hongos.

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

El polvo para suspensión oral contiene sacarosa, lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa, deficiencia de sacarasa-isomaltasa y en pacientes diabéticos.

**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. 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. De ser imprescindible su uso, debe suprimirse la lactancia.

**Interacciones medicamentosas:** 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 administre 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 con 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.

Anticídios: en un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de anticídios 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 anticídios, 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 esta última.

Neflinavir: la administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de neflinavir (750 mg tres veces al día) produjo un descenso en el AUC media (0-8 h) de neflinavir, y de su metabolito M8, y un aumento del AUC de azitromicina y de su C<sub>max</sub>. No es necesario ajustar la dosis cuando se administran conjuntamente. No obstante, se aconseja controlar la posible aparición de efectos secundarios conocidos de azitromicina cuando se administre con neflinavir.

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 subsiguiente a la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico, por lo que se debe controlar estrechamente el tiempo de protrombina.

Zidovudina: dosis 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 glucuronido. 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 los que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Rifabutin: 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 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 vida media de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol. No es necesario ajustar la 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 7<sup>o</sup> no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total e 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.

## 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 psicológico de 5 días de duración interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. La mayor parte de las mismas estaban relacionadas con el aparato digestivo y consistieron en náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Reacciones adversas potencialmente graves como angioedema e ictericia colestática se registraron de forma excepcional. Durante la experiencia post-comercialización de las formas orales de azitromicina, se han descrito, además de las ya mencionadas, las siguientes reacciones adversas:

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: trombocitopenia, episodios transitorios de neutropenia leve.

Trastornos psiquiátricos: reacciones de agresividad, nerviosismo, agitación y ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso central: mareo/vértigo, convulsiones, cefalea, somnolencia e hiperactividad.

Alteraciones de los órganos de los sentidos: alteraciones en la audición, incluyendo disminución de la misma, sordera y/o tinnitus, y de forma excepcional, alteración del gusto.

Trastornos cardíacos: palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular.

Trastornos del aparato digestivo: anorexia, náuseas, vómitos / diarrea (llegando a causar excepcionalmente deshidratación), heces blandas, dispepsia, molestias abdominales (dolor / retortijones), estreñimiento, flatulencia, colitis pseudomembranosa y raramente decoloración de la lengua.

Trastornos hepatobiliares: Función hepática anormal incluyendo hepatitis e ictericia colestática, así como casos raros de necrosis hepática e insuficiencia hepática, que raramente dieron lugar a la muerte del paciente.

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo: Prurito, erupción, fotosensibilización, edema, urticaria y angioedema. Excepcionalmente se han presentado reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis tóxica epidérmica.

Trastornos del sistema músculo esquelético: artralgias.

Trastornos del aparato urinario: nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda.

Trastornos del sistema reproductor: vaginitis

Trastornos generales: candidiasis, astenia, parestesia y anafilaxia (excepcionalmente mortal).

## SOBREDOSIDIFICACIÓN

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. 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.

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: evacuación gástrica, administración de carbón activado. Control clínico y tratamiento sintomático. No se han descrito antidotos específicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

## PRESENTACIÓN

Macromax comprimidos recubiertos: envases conteniendo 3 y 6 comprimidos recubiertos.

Macromax Pediátrico, suspensión oral: Envases con polvo y solución diluyente para preparar 30 ml de suspensión con dosificador graduado.

Macromax 2G: Envases conteniendo 1 frasco con polvo para preparar 74 ml de suspensión oral.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C, AL ABRIGO DE LA LUZ.**

**LA SUSPENSIÓN ORAL RECONSTITUIDA ES ESTABLE 5 DÍAS A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C.**

Industria Argentina. Venta bajo receta archivada.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 44.622

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en Alvaro Barros 1113, B1838CMC L.Guillon, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: Mayo de 2009.

Investi Farma S.A., Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW Buenos Aires.

☎ Información al consumidor 4346-9910

# INVESTI

B 1207502842  
IN0992 0713

35/L128