NEBLIC ®

AZITROMICINA

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada - Industria Argentina

FÓRMULA: Comprimido recubierto: Dihidrato de Azitromicina: 524,10 mg, Excipientes:c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Es un antibiótico macrólido del grupo de los azálidos.

INDICACIONES: NEBLIC® actúa uniéndose a la subunidad ribosómica 50S de los microorganismos susceptibles y por lo tanto interfiriendo con la síntesis protéica bacteriana. La síntesis del ácido nucléico no es afectada. **NEBLIC®** se concentra en los fagocitos y fibroblastos, como se ha demostrado en las técnicas de incubación in vitro. Usando tal metodología, la proporción entre la concentración intracelular y la extracelular fue > 30 después de una hora de incubación. Los estudios in vivo sugieren que la concentración en los fagocitos puede contribuir a la distribución de la droga en los tejidos inflamados. Se ha observado que **NEBLIC®** es activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes gérmenes, tanto in vitro como en infecciones clínicas. (Ver indicaciones y usos). **Gram positivos aerobios:** Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactilae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes. *Nota:* **NEBLIC®** presenta resistencia cruzada con cepas gram positivas resistentes a eritromicina. La mayor parte de las cepas de Enterococcus faecalis y los Staphylococcus resistentes a meticilina son resistentes a **NEBLIC®**. **Gram negativos aeróbicos:** Haemophylus influenzae, Moraxella catarrhalis. .Otros: Chlamydia tracomatis. La producción de beta lactamasa no debería tener efecto sobre la actividad de **NEBLIC®**. La Azitromicina exhibe concentraciones inhibitorias mínimas de 2.0 µg / ml o menos in vitro contra la mayor parte de las cepas de los siguientes gérmenes. No se ha establecido en estudios adecuados y bien controlados la seguridad y efectividad de la Azitromicina en el tratamiento de infecciones producidas por estos microorganismos. Disponemos de los siguientes datos in vitro, sin embargo se desconoce su significación clínica: **Gram positivos aeróbicos:** Streptococci (grupos C, F, G), Streptococci grupo viridans. **Gram negativos aeróbicos:** Bordetella pertussis, Campylobacter jejuni, Haemophylus ducreyi, Legionella pneumophila. **Bacterias anaeróbicas:** Bacteroides bivius, Clostridium perfringens, Especie Peptostreptococcus. **Otros gérmenes:** Borrelia burgdorferi, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum.

FARMACOCINÉTICA: Absorción: se absorbe rápidamente. La absorción en presencia de alimentos disminuye aproximadamente un 52%, por lo cual se recomienda su administración fuera de las comidas (1 hora antes ó 2 horas después). **Distribución:** Se distribuye rápida y ampliamente por todo el organismo. La concentración plasmática pico se alcanza en 2 a 3 horas. Se concentra intracelularmente obteniéndose concentraciones tisulares 10 a 100 veces superiores a las plasmáticas. La Azitromicina se concentra altamente en los fagocitos y fibroblastos. Los macrófagos transportan la droga al sitio de infección e inflamación donde la liberan gradualmente, efecto que se potencia por la exposición a la membrana bacteriana. La liberación de la droga desde los fibroblastos no se ve acrecentada por la bacteria pero estos pueden actuar como reservorio del antibiótico, liberándolos a los macrófagos. Las concentraciones detectadas en el líquido cefaloraquídeo de individuos sin inflamación de las meninges fueron muy bajas (<0.01 µg/ml), sin embargo, en estudios en animales las concentraciones halladas en cerebro fueron superiores. El volumen de distribución es de aproximadamente 31 l/Kg. Su unión a proteínas plasmáticas varía con la concentración: aproximadamente el 50% a 0.02 y 0.05 µg /ml y 7% a 1.0 µg/ml. La vida media plasmática de la Azitromicina luego de varias dosis, es similar a la vida media tisular que es de 2 a 4 días. **Metabolismo y eliminación:** se metaboliza en el hígado principalmente por N-demetilación. Más del 50% de la dosis se excreta en forma activa en la bilis y aproximadamente el 4.5 % de la dosis se excreta en forma activa por la orina dentro de las 72 horas.

INDICACIONES Y USO: NEBLIC® esta indicado para el tratamiento de personas con infecciones leves a moderadas (neumonía ver advertencias) causadas por cepas susceptibles de los microorganismos enumerados en las condiciones específicas indicadas a continuación: **Tracto respiratorio inferior:** Exacerbaciones bacterianas agudas de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas debidas a Haemophylus influenzae, Moraxella catarrhalis o Streptococcus pneumoniae. Neumonía adquirida en la comunidad de severidad leve causada por Streptococcus pneumoniae o Haemophylus influenzae en pacientes adecuados para el tratamiento oral ambulatorio (Ver advertencias). **Tracto respiratorio superior:** Faringitis/ amigdalitis por estreptococos. Como alternativa a la terapia de primera línea de una faringitis/ amigdalitis aguda debida a Streptococcus pyogenes que se presenta en una persona que no puede emplear la terapia de primera línea. Nota: La penicilina es la droga usualmente seleccionada en el tratamiento de las infecciones por Streptococcus pyogenes y en la profilaxis de la fiebre reumática, **NEBLIC®** a menudo es efectivo en la erradicación de las cepas susceptibles de Streptococcus pyogenes de la nasofaringe. Dado que algunas cepas son resistentes a la Azitromicina , deben efectuarse pruebas de susceptibilidad cuando los pacientes son tratados con **NEBLIC®**. No disponemos de datos que establezcan la eficacia de **NEBLIC®** en la prevención de la fiebre reumática. **Piel y estructura de la piel:** Infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel causadas por Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes o Streptococcus agalactilae. Los abscesos generalmente requieren de un drenaje quirúrgico. **Enfermedades transmitidas sexualmente:** Uretritis no gonocóccica y cervicitis causadas por Chlamydia tracomatis. No debe administrarse **NEBLIC®**, en la dosis recomendada, para el tratamiento de la gonorrea o de la sífilis. Los agentes antimicrobianos utilizados en altas dosis durante períodos breves para tratar la uretritis no gonocóccica pueden enmascarar o demorar los síntomas de una gonorrea o sífilis en incubación. Todos los pacientes con uretritis o cervicitis transmitida sexualmente deben efectuarse una prueba serológica para detectar sífilis y los cultivos adecuados para gonorrea efectuados en el momento del diagnóstico. Si se confirma la infección deberá iniciarse un tratamiento antimicrobiano adecuado y pruebas de seguimiento de estas enfermedades. Se debe efectuar un cultivo adecuado y pruebas de susceptibilidad antes del tratamiento para determinar el germen causante y su susceptibilidad a **NEBLIC®**. El tratamiento con **NEBLIC®** puede iniciarse antes de conocerse el resultado de estas pruebas. Una vez que se dispone de los resultados debe ajustarse el tratamiento.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: NEBLIC® deberá ser administrado por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.
Adultos: Para el tratamiento de cervicitis y uretritis causadas por Chlamydia, la dosis es de un gramo administrado como una dosis oral única. Para todas las demás indicaciones , la dosis total de 1,5 g debería ser administrada con el régimen 500 mg diarios por tres días. Como una alternativa, la misma dosis total puede ser indicada durante 5 días, administrando 500 mg el primer día y luego 250 mg diarios desde el segundo al quinto día. **Niños:** La dosis diaria en niños mayores de 6 meses es de 10 mg / kg en 1 sola toma, repetida durante 3 días (dosis total del tratamiento : 30 mg/Kg).

CONTRAINDICACIONES: NEBLIC® está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Azitromicina, eritromicina u otro antibiótico macrólido.

ADVERTENCIAS: Se han reportado en raras ocasiones, reacciones alérgicas serias, incluyendo angioedema y anafilaxis, durante la terapia con **NEBLIC®**, (ver contraindicaciones). Estos pacientes requieren prolongados períodos de observación y tratamiento sintomático, debido a que pueden aparecer nuevamente los síntomas alérgicos aún si no se vuelve a exponer al paciente a la Azitromicina. Si aparece la reacción alérgica la terapia debe ser discontinuada .En el tratamiento de la neumonía sólo se ha demostrado que **NEBLIC®** es seguro y efectivo en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, de severidad media causada por Streptococcus pneumoniae o Haemophylus influenzae en pacientes adecuados para el tratamiento oral ambulatorio. **NEBLIC®** no debe emplearse en pacientes con neumonía que se consideren inadecuados para el tratamiento oral ambulatorio debido a una enfermedad de moderada a severa o a factores de riesgo como los siguientes: pacientes con infecciones adquiridas en el hospital, pacientes con bacteriemia confirmada o sospechada, pacientes que requieren hospitalización, pacientes ancianos o debilitados o pacientes con problemas de salud fundamentales y significativos que puedan comprometer la capacidad de responder a su enfermedad (incluyendo inmunodeficiencia o asplenia funcional). Se ha registrado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos y pueden tener una severidad de leve a realmente peligrosa para la vida del paciente. Por lo tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea luego de la administración de agentes antimicrobianos. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el crecimiento excesivo de clostridia. Los estudios indican que una toxina producida por el Clostridium difficile es la causa fundamental de la "colitis asociada al antibiótico". Después del diagnóstico que confirma colitis pseudomembranosa deben tomarse medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa generalmente responden cuando se discontinúa la droga. En casos de moderados a severos, debe considerarse el uso de fluidos y electrolitos, suplemento protéico y un tratamiento con una droga antibacteriana clínicamente efectiva contra la colitis producida por Clostridium difficile.

PRECAUCIONES: Dado que la Azitromicina se elimina principalmente por el hígado, deben tomarse precauciones cuando se administra **NEBLIC®** a pacientes con deterioro del funcionamiento hepático . No existen datos con respecto al uso de **NEBLIC®** en pacientes con deterioro renal , por lo tanto, deben tomarse precauciones cuando se prescribe **NEBLIC®** a tales pacientes. Los siguientes efectos adversos no han sido registrados en estudios clínicos con **NEBLIC®**, como azálido. Sin embargo, se han registrado con macrólidos: arritmias ventriculares, , incluyendo taquicardia ventricular y " torsades de pointes" en personas con intervalos QT prolongados. Debe advertirse a los pacientes que tomen ésta medicación por lo menos una hora antes de la comida o por lo menos dos horas después. También debe advertirse a los pacientes que no tomen antiácidos que contengan aluminio o magnesio y **NEBLIC®** simultáneamente. **Interacción con drogas:** *Antiácidos:* El aluminio y el magnesio contenidos en los antiácidos disminuyen los niveles séricos máximos

(proporción) pero no el AUC (alcance) de la absorción de **NEBLIC®**. Cimetidina: La administración de Cimetidina (800 mg) dos horas antes de **NEBLIC®** no tuvo efecto sobre la absorción de esta última. *Teofilina:* **NEBLIC®** no afectó los niveles plasmáticos o farmacocinéticos de la teofilina administrada en una única dosis por vía intravenosa. Se desconoce el efecto de **NEBLIC®** sobre los niveles plasmáticos o farmacocinética de la teofilina administrada en dosis múltiples para alcanzar un nivel plasmático estacionario. Sin embargo, el uso concomitante de macrólidos con y teofilina ha sido asociado a aumentos en las concentraciones séricas de teofilina. Por lo tanto hasta disponer de datos adicionales , una prudente práctica médica dicta el cuidadoso control de los niveles plasmáticos de teofilina en pacientes que reciben en forma concomitante **NEBLIC®** y teofilina. *Warfarina:* **NEBLIC®** no afectó la respuesta del tiempo de protombina a una dosis de warfarina. Sin embargo se recomienda un cuidadoso control del tiempo de protombina en pacientes que reciban concomitantemente estas drogas. El uso concomitante de macrólidos y warfarina en la práctica clínica ha sido asociado con un aumento del efecto anticoagulante. *Zidovudina:* En un estudio preliminar sobre la tolerancia y farmacodinamia de la Azitromicina en pacientes HIV positivos tratados con zidovudina, los pacientes recibieron 1 g de Azitromicina cada 7 días durante 5 semanas. La única diferencia estadísticamente significativa en la farmacodinamia de la Azitromicina fue un acortamiento en el tiempo para alcanzar la máxima concentración cuando se compararon el primero y el último día de tratamiento. Las siguientes interacciones de drogas no se han registrado en estudios clínicos con **NEBLIC®**. Sin embargo, no se han efectuado estudios específicos de interacción de drogas para evaluar una potencial interacción entre drogas. No obstante, los siguientes efectos se han observado con productos macrólidos: *Digoxina:* niveles de digoxina elevados. *Ergotamina:* toxicidad aguda producida por el comezuelo del centeno caracterizada por un vasoespasmo periférico severo y disestesia. *Triazolam:* disminuye la depuración del triazolam y por lo tanto puede aumentar el efecto farmacológico de esta droga. Drogas metabolizadas por citocromo P450. Aumento de los niveles séricos de carbamazepina, ciclosporina, hexobarbital y fenitoína. **Interacciones con las pruebas de laboratorio:** Se registraron las siguientes anomalías (independientemente de la relación con la droga) durante los estudios clínicos: Con una incidencia del 1-2%, niveles séricos elevados de creatinina, fosfoquinasa, potasio, ALT (SGPT), GGT, y AST (SGOT). Con una incidencia menor al 1% , leucopenia, neutropenia, disminución en el recuento de plaquetas, fosfatasa alcalina sérica elevada, bilirrubina, BUN, creatinina, glucosa en sangre, LDH y fosfato. Cuando se realizó el seguimiento los cambios en las pruebas de laboratorio parecieron ser reversibles. En los estudios clínicos con dosis múltiples que comprendían mas de 3000 pacientes, 3 pacientes discontinuaron el tratamiento debido a anomalías en las enzimas hepáticas relacionadas con el tratamiento, y 1 porque tuvo una anomalía en el funcionamiento renal. **Carcinogénesis, mutagénesis , deterioro de la fertilidad:** No se han efectuado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico. **NEBLIC®** no ha presentado potencial carcinogénico en pruebas standard de laboratorio: ensayo de linfoma en ratones, ensayo clastogénico en linfocitos humanos y ensayo clastogénico en médula ósea de ratón. **Embarazo:** Efectos teratogénicos. Preñez categoría B: Se han efectuado estudios de reproducción en ratas y ratones en dosis que alcanzan niveles moderadamente tóxicos para la madre (200 mg/kg/día). Estas dosis, basadas en una relación mg/m2, se consideran de 2 a 4 veces la dosis diaria de 500 mg en seres humanos. No se observaron evidencias de deterioro en la fertilidad o daño en el feto debido a **NEBLIC®**. Sin embargo no existen estudio adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, **NEBLIC®** sólo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario. **Lactancia:** Se desconoce si la droga es excretada en la leche materna. Dado que muchas drogas sufren este proceso, deben tomarse precauciones cuando se administra **NEBLIC®** a mujeres en período de lactancia. **Uso en pediatría: NEBLIC®** está siendo estudiada en niños. A pesar de que su seguridad, eficacia y dosificación en niños de hasta 16 años no ha sido establecida no son de esperarse problemas pediátricos específicos que limiten la utilidad de la droga en niños. En un estudio se observó que dosis de 10 mg/ kg el primer día, seguido de 5 mg / kg los días subsiguientes hasta el quinto día, producen concentraciones séricas similares a aquellas encontradas en adultos. **Uso geriátrico:** No parece ser necesario un ajuste de la dosis para pacientes mayores con funcionamiento renal y hepático normal. **Insuficiencia hepática y/o renal:** Dado que la Azitromicina se elimina principalmente a través del hígado, deben tomarse precauciones cuando se administra el producto a pacientes con deterioro del funcionamiento hepático. No existen datos con respecto al uso del producto en pacientes con deterioro renal, por lo tanto deben tomarse precauciones cuando se prescribe a tales pacientes.

REACCIONES ADVERSAS: En los estudios clínicos, la mayoría de los efectos colaterales fueron de leves a moderados en severidad y se revirtieron al discontinuar la droga. Aproximadamente 0.7% de los pacientes de los estudios clínicos con múltiples dosis, discontinuaron el tratamiento con Azitromicina debido a efectos colaterales relacionados con el tratamiento. La mayor parte de los efectos colaterales que llevaron a la discontinuación del tratamiento estaban relacionados con el tracto gastrointestinal (Ej.: náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal). Efectos colaterales raros pero potencialmente severos fueron un caso de angioedema y un caso de ictericia colestática. **Régimen de dosis múltiples:** En general , los efectos colaterales mas comunes en pacientes que reciben un régimen de dosis múltiples de Azitromicina estuvieron relacionados con el sistema gastrointestinal y aquellos registrados con mayor frecuencia fueron los siguientes: diarrea (5%), náuseas (3%) y dolor abdominal (3%). No se observaron efectos colaterales en pacientes que recibían dosis múltiples de Azitromicina con una frecuencia mayor al 1%. Los efectos colaterales que ocurrieron con una frecuencia del 1% o menos incluyen los siguientes: Cardiovasculares: palpitaciones, dolor de pecho. Gastrointestinales: dispepsia, flatulencias, vómitos, ictericia colestática, melena.Genitourinarios: moniliasis, vaginitis, nefritis. Sistema nervioso: vahídos, dolor de cabeza, vértigo, somnolencia. Generales: fatiga. Alérgicos: prurito, fotosensibilidad y angioedema. **Régimen de dosis única:** Los efectos colaterales mas comunes en pacientes que recibieron una única dosis de Azitromicina de 1 g estuvieron relacionados con el sistema gastrointestinal y se registraron con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron el régimen de múltiples dosis. Los efectos colaterales que se observaron con una frecuencia de 1% o mas, incluyeron: diarrea (7%), náuseas (5%), vómitos (2%) y vaginitis (2%).

SOBREDOSIFICACIÓN: No hay datos referentes a sobredosis con Azitromicina. Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños R. Gutiérrez:(011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4941-8650
Hospital de Clínicas Gral. San Martín: (011)4961-6001

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE: Comunique a su médico si está tomando otra medicación, sea esta recetada por un profesional o de venta libre. No olvide comunicar a su médico si padece alguna enfermedad concomitante o si ha presentado en alguna oportunidad alergia a este o algún otro medicamento. Recuerde que un medicamento beneficioso para usted puede ser perjudicial para otra persona. Informe a su médico si está embarazada o amamantando. Antes de ingerir cualquier medicamento consulte la fecha de vencimiento del mismo. **NEBLIC®** debe tomarse por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. Para curar completamente la infección, siga tomando el medicamento durante todo el tiempo que dure el tratamiento, aún si comienza a sentirse mejor a los pocos días. De lo contrario, sus síntomas pueden reaparecer. Si se olvida una vez de tomar el medicamento, hágalo lo antes posible. Sin embargo, si está próximo a la toma siguiente, saltee la dosis olvidada y vuelva al esquema de dosificación regular. No tome dos dosis juntas. Guarde los medicamentos en su envase original conservando los prospectos. No ingiera medicamentos húmedos o cuyo color se encuentre alterado.

ALMACENAMIENTO: Manténgase lejos del calor y luz directa. No guarde los medicamentos en el baño, cerca de la pileta de la cocina o en lugares húmedos. El calor y la humedad pueden alterarlo. No guarde medicamentos que no sean necesarios.

CONSERVACIÓN: Conservar entre 15ºC - 30ºC y en ambiente seco.

PRESENTACIONES: NEBLIC® Comprimidos recubiertos: envases conteniendo 3 y 6 comprimidos recubiertos.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el
Ministerio de Salud. Certificado N° 46.589

LAZAR

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5853/5855
B1605EPI Munro, Pcia. De Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas,
Farmacéutica y Bioquímica.

36840/11
P253