

INFORME DE EVALUACION AZITROMICINA

Calificación(*): NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Principio activo:	AZITROMICINA
Nombre comercial y presentaciones:	Azydrop® (Laboratorios Théa) 15 mg/g, colirio en solución, 6 monodosis
Grupo terapéutico	S01AA26 Oftalmológicos Antiinfecciosos: Antibióticos.
Condiciones de dispensación:	Receta médica
Fecha de evaluación:	Noviembre 2009
Fecha de comercialización:	Diciembre 2008
Fecha de autorización:	Enero 2008
Procedimiento de autorización:	Descentralizado

RESUMEN:

La azitromicina en solución oftálmica (AZ), un antibiótico macrólido de segunda generación, está indicada en el tratamiento tópico antibacteriano de la conjuntivitis causada por cepas sensibles: conjuntivitis bacteriana purulenta; y conjuntivitis tracomatosa causada por *Chlamydiae trachomatis*.

La dosis recomendada en adultos, adolescentes y niños (2 - 11 años) es 1 gota/2 veces al día durante 3 días. Este régimen de administración resulta más cómodo que el de otras alternativas disponibles (cloranfenicol, clortetraciclina y tobramicina) que se administran cada 2-3 horas, durante dos o tres días (en adultos y niños mayores de 8 años); continuando con la aplicación de 1-2 gotas/6-8 horas durante 5 días más, junto a la aplicación de pomada ocular por la noche.

La eficacia y/o seguridad de AZ en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana purulenta se ha evaluado en un ensayo clínico controlado frente a placebo y en dos ensayos clínicos comparativos frente a tobramicina en solución oftálmica. Asimismo, en el tratamiento del tracoma, se ha evaluado la eficacia de un colirio de AZ frente a una dosis única de AZ-oral en un ensayo clínico comparativo realizado en niños.

Si bien la mayoría de las conjuntivitis bacterianas purulentas curan espontáneamente, la AZ ha mostrado una eficacia y seguridad similares a las de tobramicina; y, en el tratamiento del tracoma, no se ha mostrado superior en eficacia a la administración de una dosis única de AZ-oral.

INDICACIONES.

La azitromicina (AZ) en solución oftálmica, está indicada en el tratamiento tópico de la conjuntivitis infecciosa causada por cepas sensibles: conjuntivitis bacteriana purulenta y conjuntivitis tracomatosa causada por *Chlamydiae trachomatis* (1).

POSOLOGÍA / ADMINISTRACIÓN.

En pacientes adultos, adolescentes (12 - 17 años) y niños (2 - 11 años) se recomienda instilar una gota en el fórnix conjuntival, dos veces al día -mañana y tarde-, durante tres días. En niños de 1 – 2 años no se requiere un ajuste de dosis para el tratamiento de la conjuntivitis tracomatosa. No se dispone de suficiente experiencia con este medicamento para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana purulenta en niños menores de 2 años. En niños menores de 1 año no hay suficiente experiencia ni en la conjuntivitis bacteriana purulenta ni en la conjuntivitis tracomatosa. El paciente debe ser advertido de: lavarse cuidadosamente las manos antes y después de la instilación; evitar tocar el ojo y los párpados con la punta del cuentagotas del envase unidosis; y, desechar cada envase unidosis después de su utilización y no guardarlo para un uso posterior (1).

MECANISMO DE ACCIÓN.

La AZ es un antibiótico macrólido de segunda generación que pertenece al grupo de los azálidos (1). Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50 S ribosomal impidiendo la translocación peptídica (1,2). La AZ generalmente es activa frente a todos los microorganismos gram-positivos causantes de conjuntivitis bacterianas (excepto el estafilococo resistente a meticilina); aunque es de 2 – 4 veces menos activa que la eritromicina frente estafilococos y estreptococos, incluyendo el neumococo. La resistencia a AZ de todas estas bacterias se está incrementando (3).

FARMACOCINÉTICA.

Tras la instilación de AZ a la dosis recomendada no se ha detectado AZ en la sangre de pacientes con conjuntivitis bacteriana (límite de detección: 0.0002 µg/mL en plasma) (1).

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS.

El tratamiento de las conjuntivitis bacterianas debe iniciarse con lavados de los ojos con solución salina (si existen secreciones acumuladas), reservándose el tratamiento antibiótico para las formas graves (4,5). No obstante, en un estudio en el que se evalúan diversas estrategias terapéuticas en atención primaria para el tratamiento de las

conjuntivitis infecciosas agudas, los autores concluyen que probablemente la estrategia más adecuada sea la prescripción diferida de antibióticos (6).

En el tratamiento de las conjuntivitis bacterianas se recomiendan diversas medidas no farmacológicas, como: el lavado de las manos, no compartir toallas o pañuelos, el aislamiento del paciente en su domicilio; y, en casos de niños pequeños evitar que vayan a la guardería (4).

La mayoría de las conjuntivitis bacterianas son autolimitadas (4). En el tratamiento antibiótico de la conjuntivitis bacteriana se han utilizado diversos antibacterianos por vía oftálmica: cloranfenicol, gentamicina, tobramicina y eritromicina (3). En nuestro medio se recomienda la utilización de clortetraciclina o cloranfenicol por vía oftálmica, administrando dosis de 1-2 gotas/2-3 h durante 3 días (en adultos y niños mayores de 8 años); continuando con la aplicación de 1-2 gotas/6-8 horas durante 5 días más, junto a la aplicación de pomada ocular por la noche. En los casos en los que no se observa mejoría tras 48 horas se recomienda la utilización de tobramicina oftálmica, administrando dosis de 1-2 gotas/2-3 h durante 2-3 días (en adultos y niños); continuando con 1-2 gotas/6-8 horas durante 5 días más. En los niños menores de 8 años se recomienda la utilización de tobramicina oftálmica como primera opción farmacológica (4).

La infección ocular por tracoma es una de las causas más frecuentes de ceguera evitable en el mundo, representando un 3,6% de la totalidad de las cegueras (7). Se trata de una enfermedad infecciosa limitada al ojo causada por *Chlamydia trachomatis* (serotipos A y C) que se presenta esencialmente de forma endémica en países en vías de desarrollo. Actualmente el tratamiento de elección es una dosis única de AZ-oral (20 mg/Kg en niños y 1 g en adultos) (5).

Comparador/es

En el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana: clortetraciclina, cloranfenicol, tobramicina, gentamicina y eritromicina (oftálmicos); en el tratamiento del tracoma: AZ-oral.

Eficacia

La eficacia y/o seguridad de AZ en solución oftálmica en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana se ha evaluado en un ensayo clínico controlado frente a placebo (excipiente) (8); y, en dos estudios comparativos frente a tobramicina en solución oftálmica (9,10). Asimismo, se dispone de un ensayo clínico comparativo de AZ en solución oftálmica frente a una dosis única de AZ-oral en el tratamiento del tracoma (7).

En el estudio comparativo frente a placebo se valoró la eficacia de AZ tras administrarla al 1% dos veces/día durante los 2 primeros días, seguido de 1 vez/día durante 3 días (8). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, doble enmascaramiento, de grupos paralelos y controlado frente al excipiente. Para valorar la eficacia se evaluaron según protocolo (pacientes que recibieron al menos una dosis y que tenían un cultivo bacteriano positivo) 279 pacientes (adultos y niños) con conjuntivitis bacteriana de los 638 que fueron aleatorizados (630 completaron el estudio). En ellos se observó (transcurridos 6 ó 7 días

desde el comienzo del tratamiento) una tasa de curación clínica –estadísticamente significativa- del 63,1% de los pacientes tratados con AZ (82/130) frente al 49,7% de los tratados con placebo (74/149) (P= 0,030; diferencia, 13.4%; 95% IC, 1.9% a 25.0%) (8).

El ensayo comparativo de AZ frente a tobramicina oftálmica al 0,3% se trata de un ensayo clínico de no inferioridad, aleatorizado, multicéntrico, simple enmascaramiento (investigador), de grupos paralelos, realizado en 1043 pacientes (adultos y niños) con conjuntivitis bacteriana purulenta en el que se evaluó la seguridad y eficacia de AZ 1,5% (dos veces/día durante 3 días) frente a tobramicina 0,3% (1 gota/2 horas/2 días seguido de 4 veces/día/5 días). Se evaluó la mejoría clínica y se realizaron cultivos en condiciones basales, el día 3 y el día 9. La variable principal fue la curación clínica según el *Test-of-Cure* (TOC) en aquellos pacientes con cultivos positivos en condiciones basales. Los resultados del ensayo muestran que el tratamiento con AZ 1,5% durante 3 días presenta una eficacia y seguridad no inferiores al tratamiento durante 7 días con tobramicina 0,3% (10). No obstante, la validez externa de los resultados es cuestionable al tratarse de un estudio de no inferioridad y no ser doble ciego.

En el tratamiento del tracoma, la AZ en solución oftálmica al 1,5% administrada durante 2 ó 3 días se ha comparado frente a una dosis única de AZ-oral de 20 mg/Kg en un ensayo clínico en el que se evaluó la eficacia y seguridad de ambos tratamientos. Se trata de un ensayo clínico de no inferioridad, aleatorizado, controlado y doble ciego realizado en 670 niños de 1-10 años. En dicho estudio la eficacia, según la curación clínica (analizada por protocolo), fue del 93% en el grupo en el que se administró AZ oftálmica durante dos días, del 96,3% en el grupo en el que se administró AZ oftálmica durante tres días y del 96,6% en el grupo de AZ oral, evaluados todos ellos a los 60 días. Los resultados fueron similares en el análisis ITT que se hizo para verificar este análisis por protocolo (7). La administración de AZ oftálmica durante dos días es una posología no recomendada; siendo de 3 días la duración recomendada (1).

SEGURIDAD

En un ensayo comparativo –de AZ frente a tobramicina- aleatorizado, multicéntrico y con doble enmascaramiento, los objetivos tan sólo eran evaluar la seguridad y tolerabilidad y no la eficacia (9). Dicho ensayo se realizó en 743 pacientes (adultos y niños) diagnosticados de conjuntivitis bacteriana. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria para ser tratados con AZ 1,0% (N=365; 2 veces/día durante 2 días y 1 vez/día durante 3 días) o tobramicina 0,3% (N= 378; 4 veces/día durante 5 días). Se realizaron cultivos conjuntivales y se evaluaron signos y síntomas oculares en condiciones basales y en dos visitas de seguimiento. Los autores concluyen que AZ 1% es segura y permite ser administrada con menor frecuencia que tobramicina; si bien, la concentración de AZ empleada en este ensayo (AZ 1,0%) es inferior a la del medicamento comercializado (AZ 1,5%) (9).

En general, en los ensayos clínicos la tolerancia del colirio de AZ ha sido similar a la del colirio de tobramicina; siendo la reacción adversa observada con mayor frecuencia ($\geq 1/10$) el malestar ocular (prurito, quemazón, picazón) tras la instilación. Con frecuencia se han descrito: visión borrosa, sensación de ojo pegajoso y sensación de cuerpo extraño (1). La utilización durante el embarazo de AZ oftálmica se considera segura (3), aunque debe utilizarse con precaución (1).

Precauciones/Situaciones especiales/Contraindicaciones.

No existen estudios específicos y bien controlados en mujeres embarazadas, por ello debe utilizarse con precaución durante el embarazo. En relación a su uso durante la lactancia, algunos datos indican que la AZ se excreta en la leche materna, pero que considerando la baja dosis y la baja disponibilidad sistémica, las cantidades absorbidas por el recién nacido son insignificantes; siendo posible la lactancia durante el tratamiento (1).

Interacciones.

En el caso de tratamiento concomitante con otros colirios en solución, se debe respetar un intervalo de 15 minutos entre las instilaciones de los dos colirios; debiendo instilarse la AZ la última (1).

Coste tratamiento/día comparativo:

Principio activo	Coste diario en euros
Azitromicina.....	4,94
Cloranfenicol.....	0,12
Clortetraciclina (a).....	0,08
Tobramicina.....	0,28
Gentamicina.....	0,14
Eritromicina.....	1,50
Azitromicina oral (Tracoma en adultos).....	6,49
Azitromicina oral (Tracoma en niños).....	3,84

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

(a): En la actualidad se encuentra en suspensión temporal (1 año). Fecha de la baja: 25/05/2009.

ANÁLISIS COMPARATIVO:

Fármacos comparadores: clortetraciclina, cloranfenicol, tobramicina, gentamicina y eritromicina (oftálmicos), en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana purulenta; y, AZ-oral, en el tratamiento de la conjuntivitis tracomatosa causada por *Chlamydiae trachomatis*.

1- Eficacia: La AZ en solución oftálmica ha mostrado su eficacia en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana; siendo esta eficacia similar a la mostrada por tobramicina en solución oftálmica. No hay ensayos comparativos frente a otros principios activos indicados en la conjuntivitis bacteriana, a excepción de la tobramicina. En el tratamiento del tracoma, la AZ en solución oftálmica ha mostrado una eficacia similar a la observada con el tratamiento de una dosis única de AZ-oral.

2- Seguridad: La AZ presenta un perfil de reacciones adversas similar al de tobramicina, siendo la reacción adversa observada con mayor frecuencia el malestar ocular (prurito, quemazón, picazón) tras la instilación.

3- Pauta: La AZ en solución oftálmica permite un régimen de administración cómodo ya que se administra dos veces al día (mañana y tarde) durante tres días; mientras que las alternativas disponibles se administran cada 2-3 horas, durante dos o tres días continuando con la aplicación de 1-2 gotas/6-8 horas durante 5 días más, junto a la aplicación de pomada ocular por la noche.

4- Coste: Superior al de otros antibióticos oftálmicos disponibles para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana purulenta. Inferior que una dosis única de AZ-oral en el tratamiento del tracoma en adultos y niños.

LUGAR EN TERAPÉUTICA.

Si bien la mayoría de las conjuntivitis bacterianas son autolimitadas y curan espontáneamente (4,11), la administración de AZ en solución oftálmica se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana purulenta y presenta una buena tolerancia, no observándose diferencias significativas en cuanto a las tasas de curación frente a las alternativas disponibles. Aunque su posología es más cómoda para el paciente, su coste es considerablemente superior al de otras alternativas oftálmicas (11).

En el tratamiento del tracoma, el colirio de AZ no ha mostrado una mayor eficacia que una dosis única de AZ-oral que constituye el tratamiento de elección.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Ficha Técnica de Azydrop®. Laboratories Théa. Enero, 2008.
- 2- Azithromycin ophthalmic - InSite Vision. In: Adis R&D Insight. ADIS International®. Disponible en URL: <http://bi.adisinsight.com/frames.aspx> [consultado el 30-03-2009].
- 3- Ophthalmic Azithromycin (Azasite). Med Lett Drugs Ther 2008; 50(1279): 11-12.
- 4- Vilaseca Canals J et al, coordinador. Guía Terapéutica en Atención Primaria. Basada en la Evidencia. 3ª ed. Barcelona: SEMFYC, 2007. p. 238.
- 5- Haute autorité de santé – Commission de la transparence Avia-Azyter 30 avril 2008. Disponible em URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_663785/azyter. [consultado el 30-03-2009].
- 6- Everitt HA et al. A randomised controlled trial of management strategies for acute infective conjunctivitis in general practice. BMJ 2006; 333(7563): 321-3.

- 7- Cochereau I et al. Efficacy and safety of short duration azithromycin eye drops versus azithromycin single oral dose for the treatment of trachoma in children: a randomised, controlled, double-masked clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(5): 667-672.
- 8- Abelson MB et al. Clinical cure of bacterial conjunctivitis with azithromycin 1%: vehicle-controlled, double-masked clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(6): 959-65.
- 9- Protzko E et al. Phase 3 safety comparisons for 1.0% azithromycin in polymeric mucoadhesive eye drops versus 0.3% tobramycin eye drops for bacterial conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(8): 3425-9.
- 10- Cochereau I et al. 3-day treatment with azithromycin 1.5% eye drops versus 7-day treatment with tobramycin 0.3% for purulent bacterial conjunctivitis: multicentre, randomised and controlled trial in adults and children. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(4): 465-9.
- 11- Azithromycine en collyre (Azyter®). *Rev Prescr* 2009; 29(305): 174.

INFORME DE AZITROMICINA (solución oftálmica): TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Conjuntivitis bacteriana purulenta							
Cochereau I et al. Br J Ophthalmol 2007; 91(4): 465-9.	ECA, multicéntrico, simple ciego (para el investigador), grupos paralelos, de no inferioridad Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de AZ 1,5% (3 d) vs TO 0,3% (7 d) en el TTO de la CBP	Pacientes desde recién nacidos hasta adultos. N= 1043 <u>Criterios de inclusión:</u> edad ≥ 1 d y diagnóstico de CBP (inyección conjuntival bulbar y secreciones purulentas) <u>Criterios de exclusión:</u> Pacientes con historia de CB ≥ 7 d antes de inclusión. CB debida a trauma o cuerpo extraño, dacriocistitis,	AZ: 1 gota 2 veces/d/3 d (N=524) TO: 1 gota cada 2 h hasta 8 veces/d/2 d, seguido de 4 veces/d/5 d (N= 519).	Variable principal: Curación clínica según el TOC (<i>Test-of-cure-visit</i>) d9 ± 1 en ojo más afectado en pacientes con cultivos + (d0). Margen de no-inferioridad: límite inferior del IC95 de la diferencia entre grupos no inferior a -10%. . <u>Definición de curación:</u> Ausencia de infección conjuntival bulbar y secreciones	Variable principal: . En el análisis PP, el 87,8% (grupo AZ) y el 89,4% (grupo TO) de los pacientes presentaron curación clínica el d9. Diferencia entre grupos: -1,6%, IC95% (de -7,5% a 4,4%). . La eficacia de AZ no fue inferior a la de TO. . Estos resultados se confirmaron en los análisis ITT e ITTM. . El análisis de regresión logística no mostró efectos significativos de los principales factores pronósticos: TTO, agentes causales el d0, edad, gravedad de la enfermedad. Seguridad: En los 1015 pacientes incluidos en el estudio de	En el estudio se incluye una amplia población de recién nacidos y niños (no se especifican cuántos), pero no se realiza análisis bacteriológico a los menores de 3 años en el día 3, lo que podría representar un sesgo.	Total: 1 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0

	<p>úlceras corneales o queratitis, infección viral, anomalía ocular significativa y ambliopía. Usuarios de lentes de contacto, recién nacidos no nacidos a término, pacientes en TTO con macrólidos sistémicos (un mes antes de inclusión) o TTOs tópicos (1 sem. antes de inclusión), Prohibiéndose otros TTOs concomitantes (macrólidos sistémicos, otros antibióticos, TTOs tópicos, antiinflamatorios y/o inmunosupresores</p>	<p>purulentas (puntuación= 0)</p> <p>. <u>Medida de resultados</u> (d0, 3 y 9) mediante lámpara de hendidura y cultivos bacteriológicos</p>	<p>seguridad, no se detectaron RAM graves o muertes; siendo de carácter leve a moderado.</p>		
--	--	---	--	--	--

		<p>s)</p> <p>. <u>Población ITT:</u> N= 1043 AZ= 524 TO= 519</p> <p>. <u>Población ITTM:</u> (ITT modificado): N= 521 pacientes (con cultivo + y validado en 1 ojo en d0) AZ= 270 TO= 251</p> <p>. <u>Población PP:</u> N=417 AZ= 245 TO= 226</p> <p>. <u>Población Estudio seguridad:</u> N= 1015 AZ= 508 TO= 507</p>					
Conjuntivitis tracomatosa							

<p>Cochereau I et al. Br J Ophthalmol 2007; 91(5): 667-72.</p>	<p>ECA, controlado, doble ciego, de no inferioridad y realizado en 2 países endémicos (Guinea y Pakistán).</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de AZ 1,5% durante 2 d (AZ 2d) o 3 d (AZ 3d) vs 1 dosis única de AZ-oral en el TTO del TF.</p> <p>Principal hipótesis estadística: la no-inferioridad de AZ 1,5% vs AZ-oral.</p>	<p>Pacientes de 1 a 10 años con TF (N= 670) AZ 2d (n= 224) AZ 3d (n= 225) AZ-oral (n= 221)</p> <p>. <u>Completaron ensayo</u> AZ 2d (n= 223) AZ 3d (n= 213) AZ-oral (n= 210)</p> <p>. <u>Análisis ITT</u> AZ 2d (n= 222) AZ 3d (n= 220) AZ-oral (n= 214)</p> <p>. <u>Análisis PP</u> AZ 2d (n= 199) AZ 3d (n= 190) AZ-oral (n= 179)</p> <p>Criterios de excusión: Triquiasis; opacidad corneal; fibrosis con deformación palpebral; infección o anomalía ocular; ambliopía orgánica;</p>	<p>AZ 2d: 1 gota/ 2 veces/d/2 d</p> <p>AZ 3d: 1 gota/ 2 veces/d/3 d</p> <p>AZ-oral: 20 mg/Kg (dosis única)</p>	<p>Variable principal: Curación al finalizar el estudio (a los 60 d).</p> <p>Margen de no-inferioridad: límite inferior del IC95 de la diferencia entre grupos no inferior a -10% (basado en estudios previos).</p> <p><u>Definición de Curación:</u> TF de grado 0: TF0 (< 5 folículos con al menos 0,5 mm de diámetro en la conjuntiva tarsal superior) en el ojo que se encuentre peor al final del estudio</p> <p>Evaluación</p>	<p>Variable principal: En el análisis PP total, el 95,2% de los pacientes (541/568) presentaron curación en el ojo peor a los 2 meses. Siendo los índices de curación del 93,0%, 96,3% y 96,6% en los grupos AZ 2d, AZ 3d y AZ-oral.</p> <p>Los grupos AZ 2d y AZ 3d no fueron inferiores a AZ-oral en el grupo PP.</p> <p>Los resultados fueron similares en el análisis ITT y total.</p> <p>Los pacientes con TF+TI0 en condiciones basales presentaron índices de curación significativamente mayores que los pacientes con TF+TI+ (p=0,003).</p> <p>Diferencia entre grupos (2d vs oral): -3,7%, IC95% (de -8,6% a 1,0%); y diferencia entre grupos (3d vs oral): -0,3%, IC95% (de -4,6% a 3,9%).</p>	<p>La administración se realiza por el personal investigador, lo que podría suponer un sesgo al asegurar el cumplimiento que podría no ser así en la práctica clínica</p> <p>La duración del estudio (60 días) parece insuficiente para evaluar posibles reinfecciones que dejarían sin efecto los resultados obtenidos</p>	<p>Total: 5 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>
--	---	--	---	--	---	---	---

		inmunosupresión; alergia a AZ; TTO sistémico con: AINEs, esteroides, antibióticos oftálmicos; y, TTO tópicos.		clínica mediante: lupa binocular			
--	--	---	--	-------------------------------------	--	--	--