

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

Dr. Alberto Aranda Yus¹
Dra. Daniela Poposka²
Dr. Vladimir Poposki³
Dra. Susana Ruiz Bilbao¹
Dr. Ramón Anglada Escalona¹
Dr. Antonio T. Ruiz Viñals²
Dr. Xosé M. Vázquez Dorrego²

1. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

2. Hospital Municipal de Badalona. Barcelona

3. Hospital de l'Esperança-IMAS. Barcelona



Distrofia macular viteliforme de Best

Hyabak Protector

Hialuronato sódico 0,15% con Actinoquinol

LA PRIMERA LÁGRIMA
HIPOOSMOLAR CON
PROTECCIÓN UV

HIPOOSMOLAR
±200 mOsm/l



iNueva web!
laboratoriossthea.com

LABORATORIOS
Thea
Pg. Sant Joan 91 - 08009 Barcelona

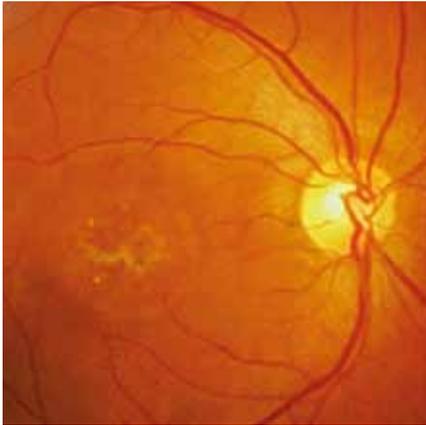
I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N



Edita: **Domènec Pujades**

ISSN: 84-1887-4096

© Artículo: **Dr. Alberto Aranda Yus, Dra. Daniela Poposka, Dr. Vladimir Poposki, Dra. Susana Ruiz Bilbao, Dr. Ramón Anglada Escalona, Dr. Antonio T. Ruiz Viñals, Dr. Xosé M. Vázquez Dorrego**

© Revista: **Laboratorios Thea**

Todos los derechos reservados. No se permite reproducir, almacenar en sistemas de recuperación de la información ni transmitir alguna parte de esta publicación, cualquiera que sea el medio empleado (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación, etc.), sin el permiso previo de los titulares de los derechos de la propiedad intelectual.

Impresión: **Trajecte**

Depósito legal: B-9565/2007

Laboratorios Thea publica íntegramente los manuscritos recibidos de sus legítimos autores sin introducir modificaciones en éstos y, por ello, no se hace responsable de las opiniones e informaciones contenidas en los artículos.

 **Thea**
INNOVACIÓN

Número 60. Noviembre 2010

ÍNDICE

Introducción	4
Etiopatogenia	4
Clínica	6
Diagnóstico diferencial	10
Bibliografía	14

RESUMEN

La distrofia macular viteliforme o enfermedad de Best es una patología que se manifiesta en las primeras décadas de la vida, con unas características fundoscópicas y electrofisiológicas muy bien determinadas.

El objetivo de esta revisión es profundizar, a partir de una serie de casos clínicos que representan algunas de las etapas evolutivas de la enfermedad, en la etiopatogenia y manifestaciones clínicas.

INTRODUCCIÓN

Las distrofias maculares que afectan de forma preferente el polo posterior pueden ser clasificadas de varias formas. Dado que resulta extremadamente complicado identificar el tejido inicialmente afectado debido a la escasez de datos histológicos, Deutman y cols (ref. Ryan retina pág. 1136.1208) elaboran una clasificación en función de los hallazgos obtenidos de la exploración oftalmoscópica, angiográfica y electrofisiológica. Diferencian entre las distrofias secundarias a alteración de la capa de fibras nerviosas, de los fotorreceptores y epitelio pigmentario, del epitelio pigmentario exclusivamente, de la membrana de Bruch y de la coroides.

Dentro de las distrofias del epitelio pigmentario, la distrofia macular viteliforme de Best (DMVB) es, probablemente, la distrofia macular más frecuente. Constituye, generalmente, un hallazgo casual en un paciente con una buena agudeza visual, aunque la visión suele declinar de forma lenta con el transcurso de los años.

ETIOPATOGENIA

La enfermedad se transmite de forma autosómica dominante, aunque con una expresividad y penetrancia muy variables. Las mutaciones responsables de la DMVB (más de 100 descritas) se localizan en un gen localizado en el cromosoma 11 (11q13¹) y denominado VMD2. El producto de este gen es una proteína transmembrana que se ha denominado bestrofina-1. Dado que la consecuencia final de la enfermedad es el acúmulo de lipofucsina, se pensó que la bestrofina-1 podría ser una proteína implicada en el transporte de los componentes lipídicos de la lipofucsina².

Esta relación resulta interesante desde el punto de vista etiopatogénico, dado que existen otras enfermedades retinianas como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en las que también el acúmulo de lipofucsina se ha implicado en la patogenia de la enfermedad. Sin embargo, el acúmulo en ambas enfermedades sigue patrones muy diferentes: en la DMAE la lipofucsina forma acúmulos (drusas) entre el EPR y la membrana de Bruch, mientras en la DMVB la lipofucsina se localiza en los macrófagos del espacio subretiniano, en las células del EPR y entre las células del EPR y los fotorreceptores. Las drusas, además de la lipofucsina, contienen proteínas características de procesos inmunes, sugiriendo la presencia de un sustrato inflamatorio. Estudios recientes asocian determinados polimorfismos en el factor H del complemento con un aumento en la susceptibilidad a la DMAE³. Otro punto discordante es el hecho de que la presencia de drusas, muy normal en la DMAE, es excepcional en la DMVB.

Cuando, finalmente, se pudo clonar y expresar la bestrofina en células de cultivo se demostró que su expresión se asociaba a la formación de canales de cloro sensibles al calcio⁴. Posteriormente se demostró que estos canales se localizaban de forma preferente en la membrana plasmática basolateral de las células del EPR⁵. Esta alteración en el flujo iónico transmembrana podría justificar

uno de los hallazgos electrofisiológicos típicos de la DMVB: la disminución del pico luminoso del electrooculograma. Se cree que este pico refleja la despolarización de la lámina basal del EPR debido a un incremento en la conductancia de Cl^{-6} , y un mal funcionamiento de estos canales provocaría una disminución del pico luminoso. La forma en que el defecto en los canales de cloro repercute en una alteración de la retina puede estar relacionada con diversos factores. Entre ellos se encontrarían problemas en la regulación del volumen celular, en la función y el tráfico de las diferentes organelas intracelulares, o la regulación del fluido extracelular que rodea a los segmentos externos de los fotorreceptores.

El anormal acúmulo de lipofucsina ha sido un hallazgo documentado por varios autores en la DMVB⁷. La lipofucsina es una mezcla heterogénea de proteínas y lípidos parcialmente oxidados. El principal componente fluorescente es el N-retinilideno-N-retiniletanolamina, metabolito del retinal, uno de los principales pigmentos visuales. Esta lipofucsina se depositaría debido a la imposibilidad del epitelio pigmentario para realizar una de sus funciones más importantes: la digestión lisosomal de los segmentos externos de los fotorreceptores. Los lisomas del EPR contienen gran cantidad de enzimas sensibles al pH (catepsina D, catepsina B, alfa-manosidasa,...). Los pacientes con DMVB presentan una alteración morfológica y funcional en la bestrofina, cuya actividad como canal de cloro calcio-dependiente ya ha sido comentada. Es posible que la alteración intracelular del equilibrio iónico reduzca la actividad de estos lisosomas sensibles a variaciones del pH, dificultando la eliminación de los segmentos externos de los fotorreceptores y aumentando la lipofucsinogénesis.

El acúmulo de lipofucsina constituye también una constante en la distrofia macular viteliforme del adulto (DMVA). Los estudios histológicos han demostrado que el material depositado en las lesiones viteliformes del adulto es más complejo que en el caso de la enfermedad de Best, y tiene dos orígenes. La región más interna se forma a partir de los segmentos externos de los fotorreceptores, y la región más externa a partir de las propias células del EPR, que experimentarían primero una fase de hipertrofia y una posterior disrupción, liberando pigmento que constituye uno de los hallazgos oftalmoscópicos habituales en la DMVA⁸.

Sin embargo, la diferenciación entre ambas entidades va mucho más allá de la simple edad del diagnóstico. Renner y cols estudiaron 16 pacientes con DMVB confirmada mediante estudio genético, y la edad del diagnóstico osciló entre los 5 y 58 años, con una media de 42 años. Este hecho hace que sean especialmente difíciles de filiar los casos que se presentan en pacientes de edad avanzada, donde la confusión con una coriorretinopatía serosa central crónica, un desprendimiento del epitelio pigmentario o una DMAE es bastante habitual.

Por otra parte, las mutaciones del gen DMV2 no son infrecuentes en la DMVA. Sin embargo, pese a presentar la mutación, el EOG presenta un índice de Arden normal o levemente subnormal. Esto nos lleva a pensar que la presencia de la mutación en el gen de la bestrofina no determina de forma necesaria la presencia de la enfermedad, sino que deben existir otros mecanismos, además de la mutación del gen VMD2, que incidan sobre el desarrollo de la enfermedad. Ello también

se deduce del hecho de que, por ejemplo, personas con un genotipo idéntico muestren una muy diferente progresión de la enfermedad. Aquí es donde entrarían otro tipo de factores, tanto genéticos como ambientales.

CLÍNICA

La DMVB es una enfermedad típicamente bilateral, aunque se han descrito casos unilaterales. Se caracteriza por la aparición en la zona foveal de una lesión amarillenta, generalmente mayor de un diámetro papilar y con un borde ligeramente oscuro. Con menos frecuencia pueden presentarse lesiones múltiples o extrafoveales.

La evolución de la DMV sigue una serie de etapas⁹:

Etapa previteliforme:

En esta primera etapa, el fondo puede ser normal o presentar un moteado irregular del EPR. En este momento la visión suele ser 20/20, aunque ya se puede detectar un EOG alterado.

Etapa viteliforme:

Se aprecia la lesión viteliforme amarillenta subretiniana. En esta etapa los fotorreceptores no se suelen encontrar afectados, y la agudeza visual suele ser normal.

Etapa de pseudohipopion:

Algunos pacientes presentan un depósito inferior de un material más denso, que se puede movilizar con los cambios de posición de la cabeza. Pueden haber zonas focales de alteración del EPR.

Etapa vitelirruptiva (huevo revuelto):

La lesión se hace más irregular, la alteración del EPR se hace más evidente y se acumula material amarillento en los bordes de la lesión. La agudeza visual puede aun ser prácticamente normal.

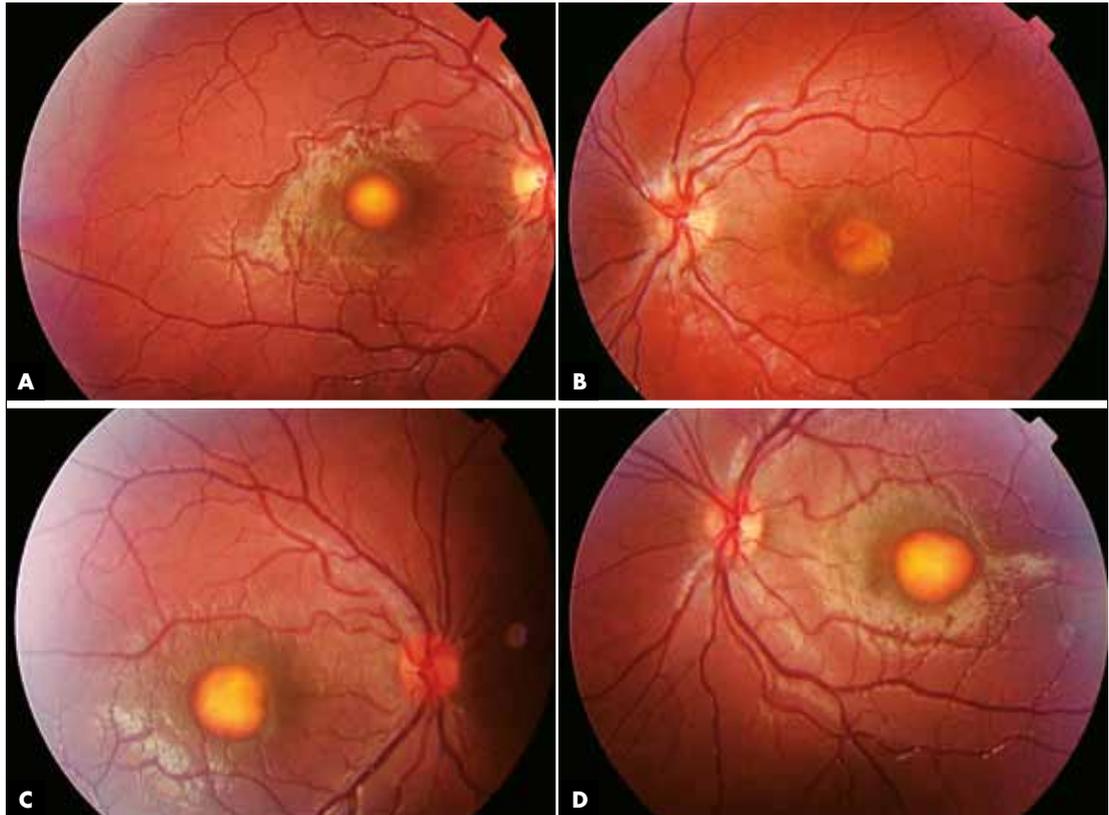
Etapa atrófica:

El pigmento amarillo ha desaparecido, dejando una zona central de atrofia del EPR que puede ser difícil de distinguir de otras maculopatías como la enfermedad de Stargardt o la DMAE. En esta etapa la disminución de agudeza visual acostumbra a ser muy importante.

Neovascularización subretiniana:

Ocasionalmente puede desarrollarse una membrana neovascular subretiniana, que finalmente dejará una cicatriz fibrosa. En esta etapa la disminución de visión puede presentarse de forma aguda.

Caso 1. Paciente varón de 7 años que acude a revisión oftalmológica rutinaria. No presenta antecedentes personales de interés. La agudeza visual es de 6/10, y en el fondo de ojo (fotografías superiores A y B) se aprecian lesiones amarillentas subretinianas de contornos bien precisos y borde oscuro. En las fotografías inferiores C y D se aprecia el fondo de ojo de un hermano de 10 años. (Fotografías cortesía de la Dra. Carmen García de Vicuña, Hospital Sant Joan de Déu)

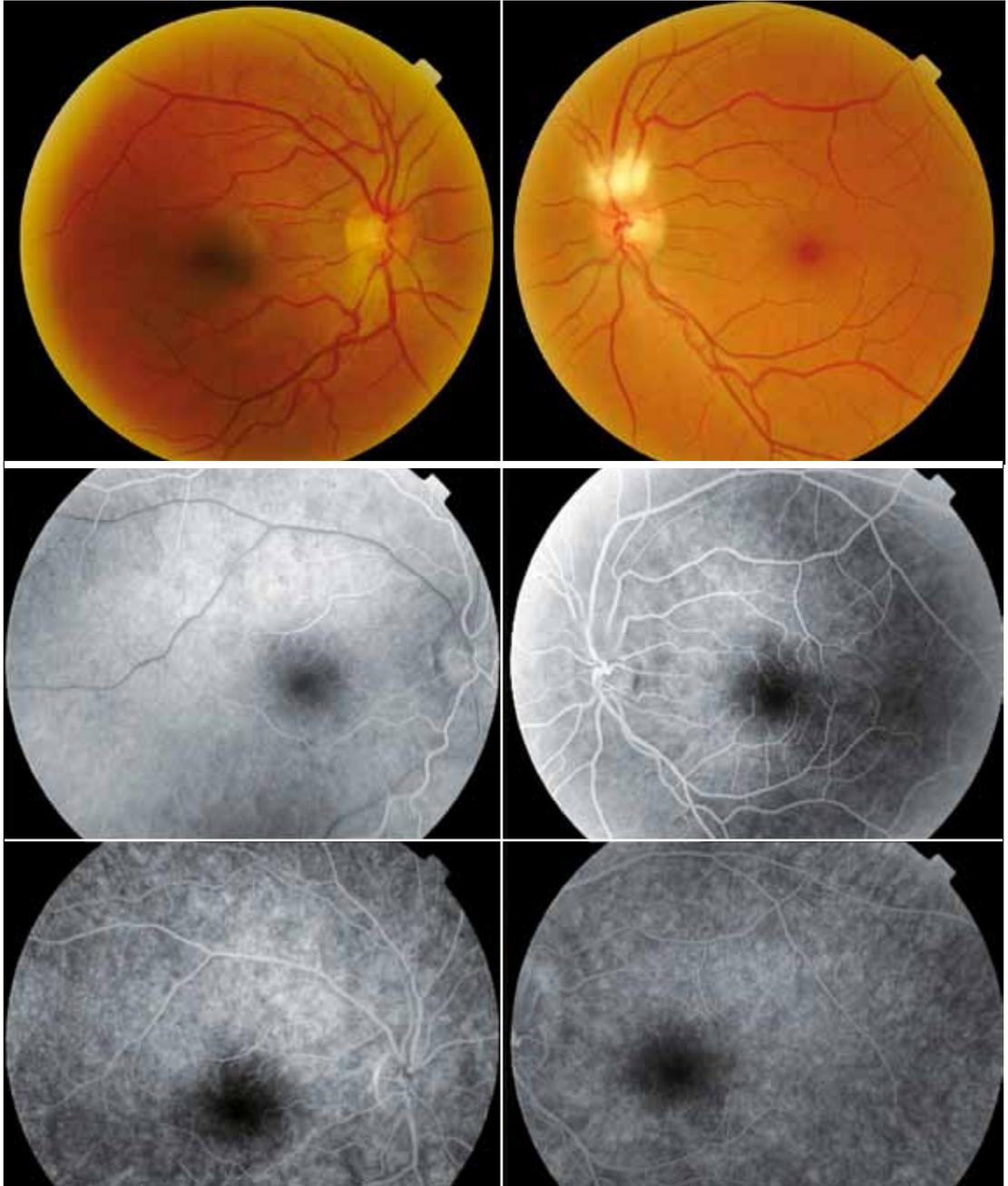


La agudeza visual puede ser buena, incluso en presencia de afectación oftalmoscópica importante. El electroretinograma acostumbra a ser normal, aunque los modernos electroretinogramas multifocales pueden detectar alteraciones variables de la función retiniana central. El hallazgo electrofisiológico clásico es una disminución importante del electrooculograma con un índice de Arden notablemente inferior al 150 % que se considera como normal, y que frecuentemente llega al 100 % (abolido).

En el OCT podremos observar un depósito de material a nivel intraEPR.

A pesar de las lesiones observadas en el FO, estos pacientes presentan una buena AV durante muchos años¹⁰. La presencia de agudezas visuales inferiores a 1/10 sugieren la presencia de complicaciones tales como membrana neovascular o cicatriz macular.

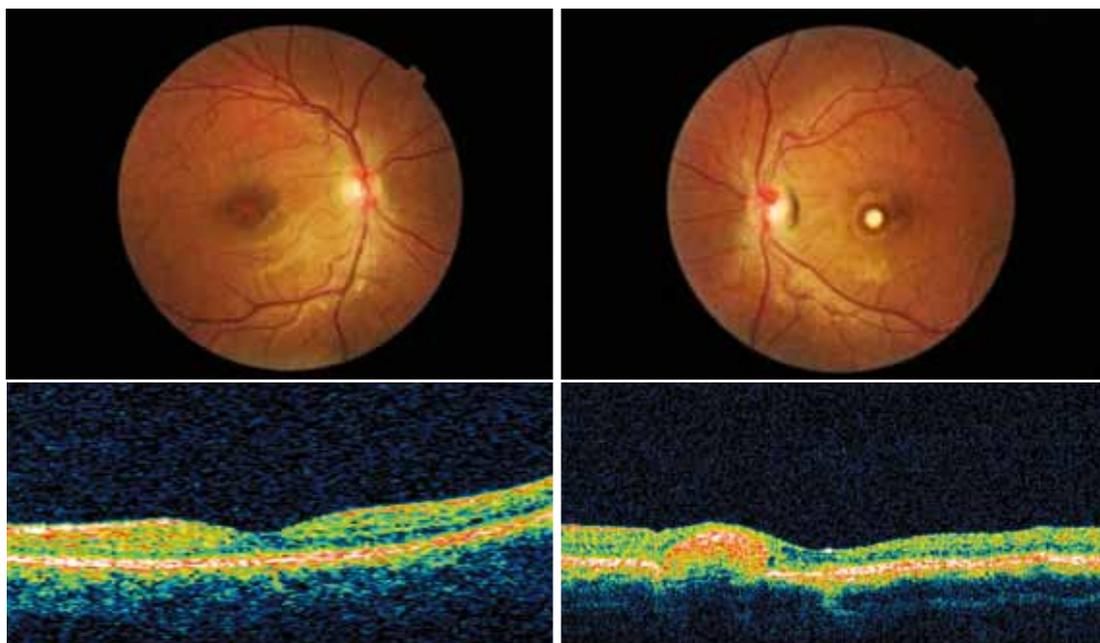
Caso 2. Mujer de 45 años que presenta dificultad a la adaptación a la oscuridad. Su agudeza visual con mejor graduación es de 9/10. El fondo de ojo no presenta otras alteraciones que la presencia de vainas de mielina en el ojo izquierdo. La angiografía fluoresceínica muestra hipofluorescencia de la región foveal en ambos ojos, con lavado rápido del contraste. El ERG es normal, pero el EOG es claramente subnormal. Se orienta el caso como una DMVB subclínica.



Caso 3. Paciente con enfermedad de Best en etapa vitelirruptiva. La angiografía fluoresceínica muestra el halo hiperfluorescente y alteración del epitelio pigmentario en la región foveal.



Caso 4. Paciente mujer de 21 años de edad con agudeza visual de 8/10 y 1/10. En el fondo de ojo se aprecia una leve alteración del epitelio pigmentario macular. En el ojo izquierdo se aprecia una lesión sugestiva de membrana neovascular cicatricial con alteración del epitelio pigmentario. En el OCT se aprecia una hiperreflectividad parafoveal con atrofia macular. El electroretinograma fue normal, estando abolido el EOG, lo que sugiere una DMV como causa de la disminución de visión de la paciente.



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Clásicamente se realizaba la distinción entre la DMVB y la distrofia pseudoviteliforme del adulto (DPVA), enfermedad que en muchos casos presentaba unas características clínicas y un curso similar, pero que se consideraba más bien una variante de degeneración macular asociada a la edad. Se distinguía de la primera por la normalidad del índice de Arden del electrooculograma y por la presencia de unas lesiones foveales sustancialmente más pequeñas, que la mayoría de veces son inferiores a un diámetro papilar. Esta entidad fue descrita por Gass en 1974. Su herencia es autosómica dominante, habiéndose objetivado una alteración en el gen RDS que codifica para la periférica (locus 6p21-22)¹¹. Existe un ligero predominio femenino, y su diagnóstico tiene lugar en la 4.^a-6.^a década de la vida.

Clínicamente se manifiesta como una ligera disminución de la agudeza visual, muchas veces atribuible a la presencia de facoesclerosis, o incluso leve metamorfopsia. El fondo de ojo se caracteriza por la presencia de unas lesiones amarillentas subretinianas a nivel del polo posterior, que corresponden a un depósito de material PAS + entre EPR y membrana de Bruch.

Caso 5. Paciente mujer de 39 años de edad. La agudeza visual es de 8/10 y 2/10 respectivamente. La angiografía fluoresceínica muestra una hipofluorescencia de la región macular con fibrosis subretiniana y alteración del epitelio pigmentario. El ERG se encuentra dentro de la normalidad, pero el EOG se encuentra abolido, lo que sugiere que nos encontramos ante una etapa cicatricial de una membrana neovascular en una paciente con enfermedad de Best.

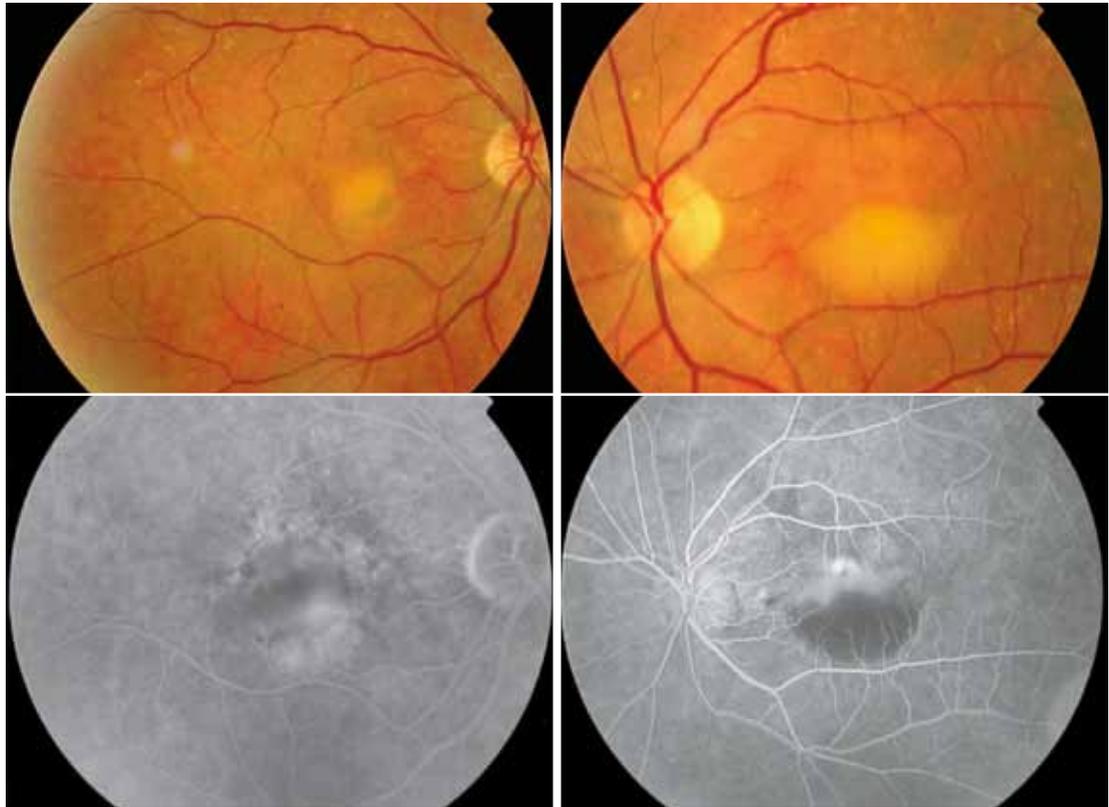


En la angiografía fluoresceínica se aprecia una hiperfluorescencia en anillo que rodea una zona central hipofluorescente. En la imagen por OCT se puede observar depósito de material intraEPR y/o atrofia macular¹². En estos pacientes, el EOG es normal o levemente alterado, a diferencia de la enfermedad de Best, donde siempre está alterado¹³.

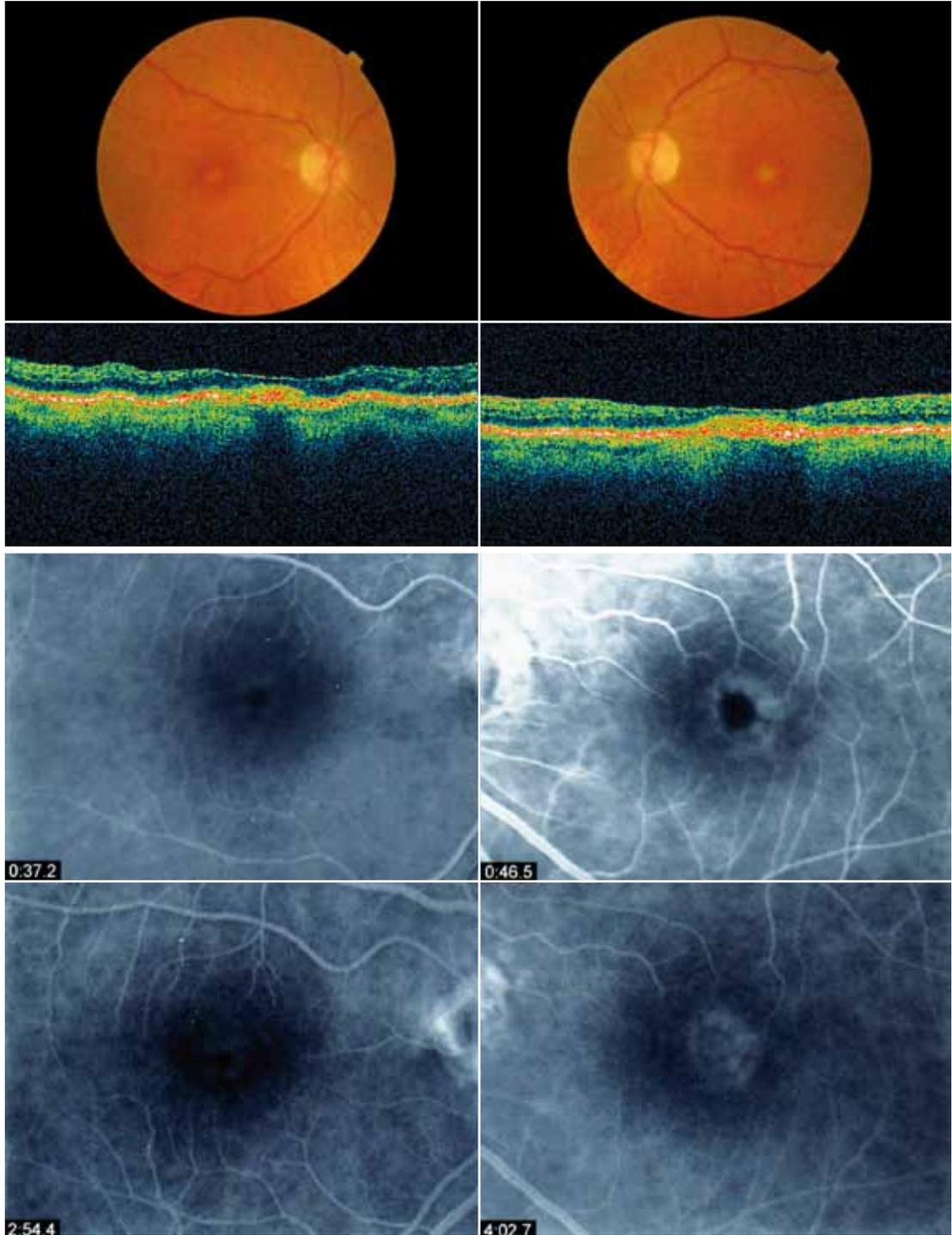
El pronóstico de esta patología es bueno, pudiéndose complicar, evolucionando así hacia membrana neovascular o atrofia coriorretiniana¹⁴. Se debe realizar diagnóstico diferencial con patologías como la DMVB (en la DPVA mayor edad, EOG normal o levemente alterado, imagen en pseudohipopion > 40 años), DEP o CSC.

Recientemente se ha descrito un síndrome de maculopatía viteliforme aguda polimorfa exudativa¹⁵, caracterizada por la presencia de numerosas lesiones amarillentas subretinianas que se disponen en forma de panal de abejas, con un anillo perifoveolar amarillento. El ERG y EOG eran levemente subnormales. Se discute su posible relación con infecciones víricas o con mutaciones de los genes VMD2 o RDS.

Caso 6. Paciente de 65 años que presenta disminución de visión de 4 meses de evolución. Su agudeza visual es de 7/10 en ambos ojos. El examen de fondo de ojo muestra lesiones asimétricas en ambos polos posteriores, predominando en el ojo derecho la alteración del epitelio pigmentario y en el ojo izquierdo la imagen de pseudohipopion. La angiografía muestra hipofluorescencia de la zona del pseudohipopion con hiperfluorescencia de la región del pseudoquistes viteliforme por impregnación de colorante. El EOG fue levemente subnormal. El paciente fue diagnosticado de distrofia pseudoviteliforme del adulto.



Caso 7. Paciente de 62 años que presenta una agudeza visual de 5/10 y 4/10. En el fondo de ojo se observan lesiones amarillentas subretinianas en ambos ojos. La imagen de OCT muestra un depósito de material en el interior del EPR con atrofia de la región macular. La AGF muestra una imagen central hipofluorescente rodeada de un halo hiperfluorescente, sin fuga de contraste en tiempos tardíos. El ERG y EOG se encuentran dentro de la normalidad. Se etiquetó el cuadro de distrofia pseudovitiforme del adulto.



BIBLIOGRAFÍA

1. Marchart D, Yu K, Bigot K et al. *New VM2 gene mutations identified in patients affected by Best Vitelliform Macular Dystrophy*. J Med Genet. 2007 Feb;8
2. Petrokhin K, Koisti MJ, Bakall B et al. *Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy*. Nat Genet 1998; 19: 241-247.
3. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ et al. *Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration*. Science 2005; 308: 421-424.
4. Sun H, Tsunemari T, Yau KW et al. *The vitelliform macular dystrophy protein defines a new family of chloride channels*. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 4008-4013.
5. Marmorstein AD, marmorstein LY, Rayborn M et al. *Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (VMD2), localizes to the basolateral plasma membrane of the retina pigment epithelium*. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 12758-63.
6. Hartzell C, Qu Z, Putzier I et al. *Looking chloride channels straight in the eye: bestrophins, lipofuscinosis and retinal degeneration*. Physiology (Bethesda) 2005; 20: 292-302.
7. Frangieh GT, Green WR, Fine SL. *A histopathologic study of Best's macular dystrophy*. Arch Ophthalmol 1982; 100: 1115-1121.
8. Arnold JJ, Sparks JP, Killingsworth MC. *Adult vitelliform macular degeneration: a clinicopathological study*. Eye 2003; 17: 717-726.
9. Blodi CF, Stone EM. *Best's vitelliform dystrophy*. Ophthalmic Paediatr Genet 1990;11(1):49-59
10. Mohler CW, Fine SL. *Long-term evaluation of patients with Best's vitelliform dystrophy*. Ophthalmology 1981; 88:688-691.
11. Zhuk SA, Edwards NO. *Peripherin/RDS and VMD2 mutations in macular dystrophies with adult-onset vitelliform lesion*. Mol Vis.2006 Jul 24; 12:811-5.
12. Ben Hamou N, Messas-Kaplan A, Cohen Y et al. *Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy with OCT 3*. Am J Ophthalmol. 2004 Aug; 138(2):294-6.
13. Renner AB, Tillack H, Kraus H et al. *Morphology and functional characteristics in adult vitelliform macular dystrophy*. Retina. 2004 Dec; 24(6):929-39.
14. Abengochea S, Elizalde J. *Photodynamic therapy in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy*. Arch Soc Esp. Oftalmol. 2007 Feb; 82(2): 117-20.
15. Chan CK, Gass DM, Lin S. *Acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy syndrome*. Retina 2003; 23: 453-462.

En higiene ocular, un producto para cada necesidad...

Lephagel 30 g, gel
para la higiene diaria
de párpados y pestañas.



Nuevo
envase Airless
0% parabenos

Lephagel,
higiene y reparación palpebral
en 30 toallitas estériles.



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: AZYDROP

15 mg/g, colirio en solución en envase unidosis.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada gramo de solución contiene 15 mg de azitromicina dihidrato equivalentes a 14,3 mg de azitromicina. Un envase unidosis con 250 mg de solución contiene 3,75 mg de azitromicina dihidrato. Para consultar la lista completa de excipientes: ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en envases unidosis. Líquido oleoso, transparente, incoloro o ligeramente amarillito. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento tópico antibacteriano de las conjuntivitis causadas por cepas sensibles: Conjuntivitis bacteriana purulenta. Conjuntivitis tracomatosa causada por *Chlamydia trachomatis*. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos. **4.2. Posología y forma de administración. Posología. Adultos, adolescentes (12 a 17 años), niños (2 a 11 años):** Instilar una gota en el fórnix conjuntival dos veces al día, mañana y tarde durante tres días. No es necesario prolongar el tratamiento más de tres días. El cumplimiento del régimen posológico es importante para el éxito del tratamiento. **Niños (1 a 2 años):** No se requiere un ajuste de dosis para la conjuntivitis tracomatosa. No hay suficiente experiencia con Azydrop en niños menores de 2 años de edad para la conjuntivitis bacteriana purulenta (ver sección 5.1). **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere un ajuste de la dosis. **Método de administración:** Uso oftálmico. 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; desechar cada envase unidosis después de su utilización y no guardarlo para un uso posterior. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la azitromicina, a cualquier otro macrólido o a alguno de los excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Las soluciones de colirio no se deben inyectar o ingerir. Las soluciones de colirio no deben utilizarse para inyecciones peri o intraoculares. En caso de reacción alérgica, el tratamiento debe interrumpirse. Según el consenso internacional sobre las enfermedades que afectan al ojo y al tracto genital y susceptibles de transmitirse al recién nacido, la conjuntivitis no tracomatosa causada por *Chlamydia trachomatis* y la conjuntivitis causada por *Neisseria gonorrhoeae* requieren tratamiento sistémico. Excepto para el tratamiento de la conjuntivitis tracomatosa, Azydrop no se recomienda en niños menores de 2 años debido a la falta de información clínica suficiente para esta edad. Este tratamiento no se debe utilizar como profilaxis de la conjuntivitis bacteriana del recién nacido. Se debe informar al paciente que no es necesario continuar la instilación de gotas después del tratamiento de 3 días, aunque persistan signos residuales de conjuntivitis bacteriana. La mejora de los síntomas se produce generalmente dentro de los 3 días. Si no hay signos de mejora después de 3 días, debe reconsiderarse el diagnóstico. Los pacientes con conjuntivitis bacteriana no deben usar lentes de contacto. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios específicos de interacción con Azydrop. Debido a la ausencia de concentraciones detectables de azitromicina en el plasma durante la administración de Azydrop por instilación ocular (ver sección 5.2), ninguna de las interacciones con otros medicamentos descritas para la azitromicina administrada oralmente se espera con el uso del colirio en solución. 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. Azydrop debe ser el último en instilarse.

4.6. Embarazo y lactancia. Embarazo:

No existen estudios específicos y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal muestran el paso a través de la placenta. No se han observado efectos teratogénicos en estudios de reproducción en ratas (ver además sección 5.3). Puesto que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, Azydrop debe utilizarse con precaución durante el embarazo. Lactancia: Algunos datos indican que la azitromicina 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. Consecuentemente, la lactancia es posible durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Después de la instilación, la visión puede ser borrosa transitoriamente. En este caso, se debe advertir a los pacientes que eviten conducir y utilizar maquinaria hasta que la visión normal se restablezca. **4.8. Efectos indeseables:** Durante los ensayos clínicos con Azydrop colirio en solución se han descrito los siguientes signos y síntomas relacionados con el tratamiento: Trastornos oculares: **Muy frecuentes** ($\geq 1/10$): Malestar ocular (prurito, quemazón, picazón) después de la instilación. **Frecuentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Después de la instilación: visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de cuerpo extraño. **Poco frecuentes** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Aumento del lagrimeo después de la instilación. **4.9. Sobredosis:** La cantidad total de azitromicina en un envase unidosis, que contiene la cantidad suficiente para el tratamiento de ambos ojos, es muy pequeña para inducir a efectos adversos después de una administración intravenosa u oral inadvertida. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: antibióticos, código ATC: S01AA26. **Modo de acción:** La azitromicina es un antibiótico macrólido de segunda generación que pertenece al grupo de los azalídicos. Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica. **Resistencia cruzada:** Se ha descrito que la resistencia de las diferentes especies bacterianas a los macrólidos ocurre por tres mecanismos diferentes: alteración de la diana, modificación del antibiótico o alteración del transporte del antibiótico (flujo). Varios sistemas de bomba de flujo se han descrito en las bacterias. Un importante sistema de bomba de flujo en los estreptococos se adquiere por los genes *mef* y da lugar a una resistencia exclusiva a los macrólidos (fenotipo M). Los cambios en la diana son controlados por metilinas codificadas tipo erm (fenotipo MLS₂), lo que da lugar a resistencia cruzada a varias clases de antibiótico (ver abajo). Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas y estreptogramina B para *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA). Los *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a la azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina. Los *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a la azitromicina que los *S. aureus* sensibles a la meticilina (MSSA). Mutantes constitutivos en cepas resistentes inducibles que albergan genes *erm* (A) o *erm* (C) pueden ser seleccionados *in vitro* a bajas frecuencias $\sim 10^{-7}$ ufc en presencia de azitromicina. **Puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias:** La lista de microorganismos presentada más adelante ha sido dirigida a las indicaciones



AZYDROP

Azitromicina dihidrato 15 mg/g

6 monodosis

nes (ver sección 4.1). Nótese que los puntos de corte y el espectro de actividad *in vitro* presentados más adelante son los aplicables al uso sistémico. Estos puntos de corte pueden no ser aplicables a la aplicación ocular tópica del medicamento debido a que las concentraciones que se alcanzan y las condiciones físico-químicas locales pueden influir en la actividad global del medicamento en el lugar de aplicación. De acuerdo con CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) los siguientes puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias han sido definidos para azitromicina: Sensible ≤ 2 mg/l; intermedio 4 mg/l; resistente ≥ 8 mg/l; *Haemophilus spp.*: sensible ≤ 4 mg/l; *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*: sensible $\leq 0,5$ mg/l; intermedio 1 mg/l; resistente ≥ 2 mg/l. La prevalencia de resistencia adquirida de las especies seleccionadas puede variar geográficamente y con el tiempo. Es útil disponer de la información de resistencia local, en particular para el tratamiento de infecciones graves. Se debe solicitar un informe de experto cuando la utilidad del medicamento en algunos tipos de infecciones pueda ser puesta en duda por causa del nivel de prevalencia local.

Espectro antibacteriano de la azitromicina de las especies bacterianas relevantes para las indicaciones.

ESPECIES GENERALMENTE SENSIBLES: Aerobios Gram-negativos: Haemophilus influenzae², Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Moraxella sp. Anaerobios: Propionibacterium spp. Otros microorganismos: Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis*, Mycoplasma pneumoniae.

ESPECIES PARA LAS QUE UNA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA: Aerobios Gram-positivos: Staphylococcus (Sensibles a meticilina³, Resistentes a meticilina⁴). **Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococci viridans grupo, Enterococcus sp. excepto E. faecium⁵. Aerobios Gram-negativos: Neisseria gonorrhoeae¹.**

ORGANISMOS INHERENTEMENTE RESISTENTES: Aerobios Gram positivos: Corynebacterium spp., Enterococcus faecium. Aerobios Gram-negativos: Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter.

* La eficacia clínica se ha demostrado con organismos sensibles para las indicaciones aprobadas

² Sensibilidad natural intermedia

³ Más del 50% del valor de resistencia adquirida

⁴ Las conjuntivitis causadas por *Neisseria gonorrhoeae* requiere tratamiento sistémico (ver sección 4.4)

Información de ensayos clínicos: Conjuntivitis tracomatosa causada por *Chlamydia trachomatis*. Azydrop fue evaluado durante dos meses en un estudio doble ciego randomizado comparando Azydrop con una dosis oral de azitromicina para el tratamiento del tracoma en 670 niños (1-10 años). El criterio principal de eficacia fue la curación clínica al Día 60, nivel TF0 (según la escala simplificada de la OMS). Al Día 60, el nivel de curación clínica de Azydrop instilado dos veces al día durante 3 días (96,3%) no era inferior a la azitromicina oral (96,6%). Conjuntivitis bacteriana purulenta. Azydrop fue evaluado en un estudio enmascarado randomizado, comparando Azydrop instilado dos veces durante 3 días, con tobramicina 0,3% colirio instilado cada 2 horas durante 2 días y después cuatro veces al día durante 5 días, para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana purulenta en 1.043 pacientes (población ITT) incluyendo 109 niños hasta 11 años, de los cuales 5 eran recién nacidos (0 a 27 días) y 38 niños y bebés (28 días a 23 meses). En la población Por Protocolo (n= 471) no había recién nacidos y solamente 16 niños y bebés. El estudio clínico fue realizado en distintas áreas de Europa, Norte de África e India. El criterio principal de eficacia fue la curación clínica al Día 9 en la población PP, definido por un resultado de 0 para la hiperemia conjuntival bulbar y la secreción purulenta. Al Día 9, el nivel de curación clínica de Azydrop (87,8%) no fue inferior al de la tobramicina (89,4%). El nivel de resolución microbiológica de Azydrop fue comparable al de la tobramicina. **5.1. Propiedades farmacocinéticas:** No se detectó azitromicina en la sangre de pacientes con conjuntivitis bacteriana después de la instilación de Azydrop a la dosis recomendada (límite de detección: 0,0002 µg/mL de plasma). **5.2. Datos de seguridad preclínicos:** En animales la azitromicina causó fosfolípidosis reversible. Este efecto se observó después de exposiciones orales que suponen cerca de 300 veces por encima de la máxima exposición humana después de la administración ocular, indicando poca relevancia en el uso clínico. Las investigaciones electrofisiológicas han demostrado que la azitromicina prolonga el intervalo QT. **Potencial carcinogénico:** No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. Potencial mutagénico: No hay evidencia de potenciales mutaciones genéticas y cromosómicas en los modelos de test *in vivo* e *in vitro*. **Toxicidad reproductiva:** No se observaron efectos teratogénicos en los estudios de embriotoxicidad en ratas después de la administración oral de azitromicina. En ratas, la azitromicina a dosis de 100 a 200 mg/kg de peso/día produjo ligeros retrasos en la osificación fetal y un aumento de peso en la madre. En estudios peri y postnatales en ratas se observaron ligeros retrasos a continuación de tratamientos con 50 mg/kg/día y superiores de azitromicina. Estos efectos se vieron después de la administración oral a unas dosis que fueron cerca de 1.000 veces por encima de la máxima exposición humana después de la administración ocular. Por el alto margen de seguridad, estos hallazgos no suponen un riesgo relevante para la reproducción humana. **Toxicidad ocular:** La administración ocular de Azydrop colirio en animales dos o tres veces al día durante 28 días no mostraron ningún efecto tóxico local ni sistémico. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes:** Triglicéridos de cadena media. **6.2. Incompatibilidades:** No aplicable. **6.3. Periodo de validez:** Validez del producto en su empaque comercial: 18 meses. Después de la apertura del envase unidosis, la solución del colirio debe usarse inmediatamente. Desechar el envase unidosis inmediatamente después del primer uso. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 25 °C. Mantener los envases unidosis en el sobre para protegerlos de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** Envases unidosis en polietileno de baja densidad, cada uno contiene 0,25 g dentro de un sobre. Tamaño de la caja: caja con seis envases unidosis. **6.6. Instrucciones de uso/manipulación:** No hay requerimientos especiales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Laboratoires Théa, 12, rue Louis Blériot, 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2, Francia. **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69.522. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Enero 2008. **10. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con 6 unidosis PVP + IVA 7,49 €.



4.6. Embarazo y lactancia. Embarazo:

No existen estudios específicos y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal muestran el paso a través de la placenta. No se han observado efectos teratogénicos en estudios de reproducción en ratas (ver además sección 5.3). Puesto que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, Azydrop debe utilizarse con precaución durante el embarazo. Lactancia: Algunos datos indican que la azitromicina 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. Consecuentemente, la lactancia es posible durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Después de la instilación, la visión puede ser borrosa transitoriamente. En este caso, se debe advertir a los pacientes que eviten conducir y utilizar maquinaria hasta que la visión normal se restablezca. **4.8. Efectos indeseables:** Durante los ensayos clínicos con Azydrop colirio en solución se han descrito los siguientes signos y síntomas relacionados con el tratamiento: Trastornos oculares: **Muy frecuentes** ($\geq 1/10$): Malestar ocular (prurito, quemazón, picazón) después de la instilación. **Frecuentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Después de la instilación: visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de cuerpo extraño. **Poco frecuentes** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Aumento del lagrimeo después de la instilación. **4.9. Sobredosis:** La cantidad total de azitromicina en un envase unidosis, que contiene la cantidad suficiente para el tratamiento de ambos ojos, es muy pequeña para inducir a efectos adversos después de una administración intravenosa u oral inadvertida. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: antibióticos, código ATC: S01AA26. **Modo de acción:** La azitromicina es un antibiótico macrólido de segunda generación que pertenece al grupo de los azalídicos. Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica. **Resistencia cruzada:** Se ha descrito que la resistencia de las diferentes especies bacterianas a los macrólidos ocurre por tres mecanismos diferentes: alteración de la diana, modificación del antibiótico o alteración del transporte del antibiótico (flujo). Varios sistemas de bomba de flujo se han descrito en las bacterias. Un importante sistema de bomba de flujo en los estreptococos se adquiere por los genes *mef* y da lugar a una resistencia exclusiva a los macrólidos (fenotipo M). Los cambios en la diana son controlados por metilinas codificadas tipo erm (fenotipo MLS₂), lo que da lugar a resistencia cruzada a varias clases de antibiótico (ver abajo). Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas y estreptogramina B para *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA). Los *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a la azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina. Los *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a la azitromicina que los *S. aureus* sensibles a la meticilina (MSSA). Mutantes constitutivos en cepas resistentes inducibles que albergan genes *erm* (A) o *erm* (C) pueden ser seleccionados *in vitro* a bajas frecuencias $\sim 10^{-7}$ ufc en presencia de azitromicina. **Puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias:** La lista de microorganismos presentada más adelante ha sido dirigida a las indicaciones

teratogénicos en estudios de reproducción en ratas (ver además sección 5.3). Puesto que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, Azydrop debe utilizarse con precaución durante el embarazo. Lactancia: Algunos datos indican que la azitromicina 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. Consecuentemente, la lactancia es posible durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Después de la instilación, la visión puede ser borrosa transitoriamente. En este caso, se debe advertir a los pacientes que eviten conducir y utilizar maquinaria hasta que la visión normal se restablezca. **4.8. Efectos indeseables:** Durante los ensayos clínicos con Azydrop colirio en solución se han descrito los siguientes signos y síntomas relacionados con el tratamiento: Trastornos oculares: **Muy frecuentes** ($\geq 1/10$): Malestar ocular (prurito, quemazón, picazón) después de la instilación. **Frecuentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Después de la instilación: visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de cuerpo extraño. **Poco frecuentes** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Aumento del lagrimeo después de la instilación. **4.9. Sobredosis:** La cantidad total de azitromicina en un envase unidosis, que contiene la cantidad suficiente para el tratamiento de ambos ojos, es muy pequeña para inducir a efectos adversos después de una administración intravenosa u oral inadvertida. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: antibióticos, código ATC: S01AA26. **Modo de acción:** La azitromicina es un antibiótico macrólido de segunda generación que pertenece al grupo de los azalídicos. Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica. **Resistencia cruzada:** Se ha descrito que la resistencia de las diferentes especies bacterianas a los macrólidos ocurre por tres mecanismos diferentes: alteración de la diana, modificación del antibiótico o alteración del transporte del antibiótico (flujo). Varios sistemas de bomba de flujo se han descrito en las bacterias. Un importante sistema de bomba de flujo en los estreptococos se adquiere por los genes *mef* y da lugar a una resistencia exclusiva a los macrólidos (fenotipo M). Los cambios en la diana son controlados por metilinas codificadas tipo erm (fenotipo MLS₂), lo que da lugar a resistencia cruzada a varias clases de antibiótico (ver abajo). Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas y estreptogramina B para *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA). Los *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a la azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina. Los *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a la azitromicina que los *S. aureus* sensibles a la meticilina (MSSA). Mutantes constitutivos en cepas resistentes inducibles que albergan genes *erm* (A) o *erm* (C) pueden ser seleccionados *in vitro* a bajas frecuencias $\sim 10^{-7}$ ufc en presencia de azitromicina. **Puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias:** La lista de microorganismos presentada más adelante ha sido dirigida a las indicaciones

teratogénicos en estudios de reproducción en ratas (ver además sección 5.3). Puesto que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, Azydrop debe utilizarse con precaución durante el embarazo. Lactancia: Algunos datos indican que la azitromicina 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. Consecuentemente, la lactancia es posible durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Después de la instilación, la visión puede ser borrosa transitoriamente. En este caso, se debe advertir a los pacientes que eviten conducir y utilizar maquinaria hasta que la visión normal se restablezca. **4.8. Efectos indeseables:** Durante los ensayos clínicos con Azydrop colirio en solución se han descrito los siguientes signos y síntomas relacionados con el tratamiento: Trastornos oculares: **Muy frecuentes** ($\geq 1/10$): Malestar ocular (prurito, quemazón, picazón) después de la instilación. **Frecuentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Después de la instilación: visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de cuerpo extraño. **Poco frecuentes** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Aumento del lagrimeo después de la instilación. **4.9. Sobredosis:** La cantidad total de azitromicina en un envase unidosis, que contiene la cantidad suficiente para el tratamiento de ambos ojos, es muy pequeña para inducir a efectos adversos después de una administración intravenosa u oral inadvertida. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: antibióticos, código ATC: S01AA26. **Modo de acción:** La azitromicina es un antibiótico macrólido de segunda generación que pertenece al grupo de los azalídicos. Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica. **Resistencia cruzada:** Se ha descrito que la resistencia de las diferentes especies bacterianas a los macrólidos ocurre por tres mecanismos diferentes: alteración de la diana, modificación del antibiótico o alteración del transporte del antibiótico (flujo). Varios sistemas de bomba de flujo se han descrito en las bacterias. Un importante sistema de bomba de flujo en los estreptococos se adquiere por los genes *mef* y da lugar a una resistencia exclusiva a los macrólidos (fenotipo M). Los cambios en la diana son controlados por metilinas codificadas tipo erm (fenotipo MLS₂), lo que da lugar a resistencia cruzada a varias clases de antibiótico (ver abajo). Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas y estreptogramina B para *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA). Los *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a la azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina. Los *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a la azitromicina que los *S. aureus* sensibles a la meticilina (MSSA). Mutantes constitutivos en cepas resistentes inducibles que albergan genes *erm* (A) o *erm* (C) pueden ser seleccionados *in vitro* a bajas frecuencias $\sim 10^{-7}$ ufc en presencia de azitromicina. **Puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias:** La lista de microorganismos presentada más adelante ha sido dirigida a las indicaciones

teratogénicos en estudios de reproducción en ratas (ver además sección 5.3). Puesto que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, Azydrop debe utilizarse con precaución durante el embarazo. Lactancia: Algunos datos indican que la azitromicina 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. Consecuentemente, la lactancia es posible durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Después de la instilación, la visión puede ser borrosa transitoriamente. En este caso, se debe advertir a los pacientes que eviten conducir y utilizar maquinaria hasta que la visión normal se restablezca. **4.8. Efectos indeseables:** Durante los ensayos clínicos con Azydrop colirio en solución se han descrito los siguientes signos y síntomas relacionados con el tratamiento: Trastornos oculares: **Muy frecuentes** ($\geq 1/10$): Malestar ocular (prurito, quemazón, picazón) después de la instilación. **Frecuentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Después de la instilación: visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de cuerpo extraño. **Poco frecuentes** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Aumento del lagrimeo después de la instilación. **4.9. Sobredosis:** La cantidad total de azitromicina en un envase unidosis, que contiene la cantidad suficiente para el tratamiento de ambos ojos, es muy pequeña para inducir a efectos adversos después de una administración intravenosa u oral inadvertida. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: antibióticos, código ATC: S01AA26. **Modo de acción:** La azitromicina es un antibiótico macrólido de segunda generación que pertenece al grupo de los azalídicos. Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica. **Resistencia cruzada:** Se ha descrito que la resistencia de las diferentes especies bacterianas a los macrólidos ocurre por tres mecanismos diferentes: alteración de la diana, modificación del antibiótico o alteración del transporte del antibiótico (flujo). Varios sistemas de bomba de flujo se han descrito en las bacterias. Un importante sistema de bomba de flujo en los estreptococos se adquiere por los genes *mef* y da lugar a una resistencia exclusiva a los macrólidos (fenotipo M). Los cambios en la diana son controlados por metilinas codificadas tipo erm (fenotipo MLS₂), lo que da lugar a resistencia cruzada a varias clases de antibiótico (ver abajo). Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas y estreptogramina B para *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA). Los *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a la azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina. Los *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a la azitromicina que los *S. aureus* sensibles a la meticilina (MSSA). Mutantes constitutivos en cepas resistentes inducibles que albergan genes *erm* (A) o *erm* (C) pueden ser seleccionados *in vitro* a bajas frecuencias $\sim 10^{-7}$ ufc en presencia de azitromicina. **Puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias:** La lista de microorganismos presentada más adelante ha sido dirigida a las indicaciones

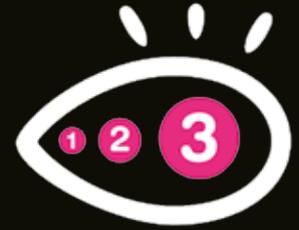
teratogénicos en estudios de reproducción en ratas (ver además sección 5.3). Puesto que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, Azydrop debe utilizarse con precaución durante el embarazo. Lactancia: Algunos datos indican que la azitromicina se excreta en la leche materna, pero que considerando la baja dosis y la baja disponibilidad sistémica, las cantidades absorbidas por el recién nacido son insignificantes. Consecuentemente, la lactancia es posible durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Después de la instilación, la visión puede ser borrosa transitoriamente. En este caso, se debe advertir a los pacientes que eviten conducir y utilizar maquinaria hasta que la visión normal se restablezca. **4.8. Efectos indeseables:** Durante los ensayos clínicos con Azydrop colirio en solución se han descrito los siguientes signos y síntomas relacionados con el tratamiento: Trastornos oculares: **Muy frecuentes** ($\geq 1/10$): Malestar ocular (prurito, quemazón, picazón) después de la instilación. **Frecuentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Después de la instilación: visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de cuerpo extraño. **Poco frecuentes** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Aumento del lagrimeo después de la instilación. **4.9. Sobredosis:** La cantidad total de azitromicina en un envase unidosis, que contiene la cantidad suficiente para el tratamiento de ambos ojos, es muy pequeña para inducir a efectos adversos después de una administración intravenosa u oral inadvertida. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: antibióticos, código ATC: S01AA26. **Modo de acción:** La azitromicina es un antibiótico macrólido de segunda generación que pertenece al grupo de los azalídicos. Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica. **Resistencia cruzada:** Se ha descrito que la resistencia de las diferentes especies bacterianas a los macrólidos ocurre por tres mecanismos diferentes: alteración de la diana, modificación del antibiótico o alteración del transporte del antibiótico (flujo). Varios sistemas de bomba de flujo se han descrito en las bacterias. Un importante sistema de bomba de flujo en los estreptococos se adquiere por los genes *mef* y da lugar a una resistencia exclusiva a los macrólidos (fenotipo M). Los cambios en la diana son controlados por metilinas codificadas tipo erm (fenotipo MLS₂), lo que da lugar a resistencia cruzada a varias clases de antibiótico (ver abajo). Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas y estreptogramina B para *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA). Los *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a la azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina. Los *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a la azitromicina que los *S. aureus* sensibles a la meticilina (MSSA). Mutantes constitutivos en cepas resistentes inducibles que albergan genes *erm* (A) o *erm* (C) pueden ser seleccionados *in vitro* a bajas frecuencias $\sim 10^{-7}$ ufc en presencia de azitromicina. **Puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias:** La lista de microorganismos presentada más adelante ha sido dirigida a las indicaciones

teratogénicos en estudios de reproducción en ratas (ver además sección 5.3). Puesto que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, Azydrop debe utilizarse con precaución durante el embarazo. Lactancia: Algunos datos indican que la azitromicina 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. Consecuentemente, la lactancia es posible durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Después de la instilación, la visión puede ser borrosa transitoriamente. En este caso, se debe advertir a los pacientes que eviten conducir y utilizar maquinaria hasta que la visión normal se restablezca. **4.8. Efectos indeseables:** Durante los ensayos clínicos con Azydrop colirio en solución se han descrito los siguientes signos y síntomas relacionados con el tratamiento: Trastornos oculares: **Muy frecuentes** ($\geq 1/10$): Malestar ocular (prurito, quemazón, picazón) después de la instilación. **Frecuentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Después de la instilación: visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de cuerpo extraño. **Poco frecuentes** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Aumento del lagrimeo después de la instilación. **4.9. Sobredosis:** La cantidad total de azitromicina en un envase unidosis, que contiene la cantidad suficiente para el tratamiento de ambos ojos, es muy pequeña para inducir a efectos adversos después de una administración intravenosa u oral inadvertida. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: antibióticos, código ATC: S01AA26. **Modo de acción:** La azitromicina es un antibiótico macrólido de segunda generación que pertenece al grupo de los azalídicos. Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica. **Resistencia cruzada:** Se ha descrito que la resistencia de las diferentes especies bacterianas a los macrólidos ocurre por tres mecanismos diferentes: alteración de la diana, modificación del antibiótico o alteración del transporte del antibiótico (flujo). Varios sistemas de bomba de flujo se han descrito en las bacterias. Un importante sistema de bomba de flujo en los estreptococos se adquiere por los genes *mef* y da lugar a una resistencia exclusiva a los macrólidos (fenotipo M). Los cambios en la diana son controlados por metilinas codificadas tipo erm (fenotipo MLS₂), lo que da lugar a resistencia cruzada a varias clases de antibiótico (ver abajo). Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas y estreptogramina B para *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA). Los *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a la azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina. Los *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a la azitromicina que los *S. aureus* sensibles a la meticilina (MSSA). Mutantes constitutivos en cepas resistentes inducibles que albergan genes *erm* (A) o *erm* (C) pueden ser seleccionados *in vitro* a bajas frecuencias $\sim 10^{-7}$ ufc en presencia de azitromicina. **Puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias:** La lista de microorganismos presentada más adelante ha sido dirigida a las indicaciones

teratogénicos en estudios de reproducción en ratas (ver además sección 5.3). Puesto que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, Azydrop debe utilizarse con precaución durante el embarazo. Lactancia: Algunos datos indican que la azitromicina 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. Consecuentemente, la lactancia es posible durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Después de la instilación, la visión puede ser borrosa transitoriamente. En este caso, se debe advertir a los pacientes que eviten conducir y utilizar maquinaria hasta que la visión normal se restablezca. **4.8. Efectos indeseables:** Durante los ensayos clínicos con Azydrop colirio en solución se han descrito los siguientes signos y síntomas relacionados con el tratamiento: Trastornos oculares: **Muy frecuentes** ($\geq 1/10$): Malestar ocular (prurito, quemazón, picazón) después de la instilación. **Frecuentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Después de la instilación: visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de cuerpo extraño. **Poco frecuentes** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Aumento del lagrimeo después de la instilación. **4.9. Sobredosis:** La cantidad total de azitromicina en un envase unidosis, que contiene la cantidad suficiente para el tratamiento de ambos ojos, es muy pequeña para inducir a efectos adversos después de una administración intravenosa u oral inadvertida. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: antibióticos, código ATC: S01AA26. **Modo de acción:** La azitromicina es un antibiótico macrólido de segunda generación que pertenece al grupo de los azalídicos. Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica. **Resistencia cruzada:** Se ha descrito que la resistencia de las diferentes especies bacterianas a los macrólidos ocurre por tres

Nuevo antibiótico de superficie ocular y anejos

AZYDROP



Azitromicina dihidrato 15 mg/g
6 monodosis sin conservantes



Amplio espectro

Efecto antiinflamatorio

Concentraciones altas y sostenidas



El primer
y único tratamiento
antibiótico en **3 DÍAS**

financiado
por la
S.S.

Eficaz y seguro

Más corto: sólo 3 días

Posología simple: 2 gotas día

Práctico: 6 monodosis sin conservantes

1 gota | ◉ 2 veces al día ◌ | 3 días

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 ml de solución contiene 1 mg de fosfato de dexametasona (como fosfato de dexametasona y sodio). Para la relación completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución. Solución transparente de incolora a ligeramente marrón. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** En patologías inflamatorias del segmento anterior del ojo, como queratitis marginal, edema estromal en queratitis, uveítis anterior, episcleritis (si los antiinflamatorios no esteroideos están contraindicados o son insuficientes), escleritis, fase aguda de conjuntivitis alérgica grave que no responda a la terapia estándar. La inflamación no ha de ser consecuencia de una infección. El epitelio corneal debe estar intacto. Este producto debe emplearse bajo estricta supervisión oftalmológica. **4.2 Posología y forma de administración:** DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución, solamente es para uso oftalmológico. La posología habitual es de 1 gota 4 a 6 veces al día en el ojo afectado. En casos graves, el tratamiento puede iniciarse con 1 gota cada hora, pero la dosificación debe reducirse a una gota cada 4 horas cuando se observa una respuesta favorable. Se recomienda la suspensión gradual del tratamiento a fin de evitar una recaída. La duración del tratamiento variará generalmente desde pocos días hasta un máximo de 14. **Uso en ancianos:** Existe una amplia experiencia en el uso de colirios de dexametasona en pacientes ancianos. Las recomendaciones de dosificación indicadas arriba reflejan los datos clínicos derivados de esta experiencia. **Uso en niños:** En niños debe evitarse la terapia continuada con corticosteroides a largo plazo debido a la posible inhibición adrenal (ver sección 4.4). Los pacientes deben ser instruidos en: - lavar cuidadosamente sus manos antes de la instilación, - evitar el contacto entre la punta del envase y el ojo o párpados, - desechar el envase unidosis después de su uso. La oclusión nasolacrimal por compresión de los conductos lacrimales puede reducir la absorción sistémica. Para utilizar una sola vez, cualquier resto de solución que no se use debe ser desechado. **4.3 Contraindicaciones:** Infecciones del ojo no controladas por tratamientos antiinfecciosos, como: • Infecciones bacterianas agudas purulentas incluyendo *Pseudomonas* e infecciones por micobacterias, • Infecciones por hongos. • Queratitis epitelial debida a Herpes simplex (queratitis dendríticas), vaccinia, varicella zoster y la mayoría de otras infecciones víricas de la córnea y conjuntiva. • Queratitis amebiana. • Tuberculosis, • Perforación, ulceración y lesión de la córnea con epitelización incompleta (ver también secciones 4.1 y 4.4). • Hipertensión ocular conocida inducida por glucocorticosteroides. • Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** En niños debe evitarse la terapia continuada con corticosteroides a largo plazo debido a la posible inhibición adrenal. El uso de esteroides tópicos en la conjuntivitis alérgica está recomendado solamente para las formas graves de conjuntivitis alérgica que no responden a la terapia estándar y sólo durante periodos de tiempo cortos. Los pacientes con infecciones oculares solamente deben recibir tratamiento local con esteroides cuando la infección ha sido controlada por un tratamiento antiinfeccioso efectivo. Estos pacientes deben ser controlados cuidadosa y regularmente por un oftalmólogo. Los pacientes con tratamiento ocular tópico con corticosteroides tienen el riesgo de sufrir infecciones oculares oportunistas. El retraso en la curación de las heridas constituye un factor de riesgo adicional para las infecciones oportunistas. Además, los corticoides oculares tópicos pueden promover, agravar o enmascarar signos y síntomas de infecciones oculares oportunistas. Los pacientes con un historial de enfermedad herpética y que necesitan un tratamiento antiinflamatorio con dexametasona deben recibir, en combinación, un tratamiento antiherpético efectivo. El empleo de medicación con corticosteroides en el tratamiento del Herpes simplex que no sea de la queratitis epitelial por Herpes simplex, en la que está contraindicado, requiere gran precaución. Es esencial un examen periódico mediante lámpara de hendidura. Los pacientes con úlcera en la córnea, en general no deben ser tratados con dexametasona tópica excepto cuando la inflamación es la principal causa de retraso en la curación y cuando ya se ha prescrito el adecuado tratamiento etiológico. Estos pacientes deben estar cuidadosa y regularmente controlados por un oftalmólogo. El adelgazamiento de la córnea y de la esclerótica puede aumentar el riesgo de perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos. Los pacientes deben controlarse a intervalos frecuentes durante el tratamiento, en cuanto a aumentos en la presión intraocular, glaucoma secundario, infecciones oportunistas y aparición de cataratas. Deben limitarse al mínimo las dosis, frecuencia de aplicaciones y duración del tratamiento. Los pacientes que ya hayan reaccionado anteriormente con un aumento de la presión intraocular, tienen el riesgo de desarrollar un aumento de la presión intraocular si se les vuelve a tratar. Los pacientes con un aumento de la presión intraocular pre-existente (glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo cerrado, glaucoma secundario...) que necesitan corticosteroides oculares tópicos deben ser controlados de forma extra por un incremento adicional de la presión intraocular. En los pacientes con glaucoma, los esteroides tópicos deben utilizarse con precaución y solo cuando sea necesario. Con dosis acumulativas de dexametasona, puede aparecer una catarata subcapsular posterior. Los niños y ancianos son más propensos a desarrollar una respuesta de hipertensión ocular y/o cataratas inducidas por esteroides. Se recomienda un control más frecuente. Los diabéticos también son más propensos a desarrollar una catarata subcapsular tras la administración de corticosteroides tópicos. Los esteroides tópicos no deben darse nunca para un ojo rojo no diagnosticado. Debe evitarse llevar lentes de

DEXAfree

Fosfato de dexametasona 1 mg/ml

20 monodosis SIN CONSERVANTES



datos suficientes sobre el uso de DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución en mujeres embarazadas para valorar los posibles efectos perjudiciales. Los corticosteroides atraviesan la placenta. Se han observado efectos teratogénicos en animales (ver sección 5.3). Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia de inducción de efectos teratogénicos en humanos. Se ha informado de la aparición de efectos sobre el feto/recién nacido (inhibición del crecimiento intrauterino, inhibición de la función del córtex adrenal) tras el uso sistémico de corticosteroides sistémicos. Sin embargo, estos efectos no han sido informados después del uso ocular. Como medida de precaución es preferible evitar el uso de DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución durante el embarazo. No se sabe si este medicamento se excreta por la leche materna. Dado que la dosis total de dexametasona es baja, DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución puede utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Como con otros colirios, la visión borrosa pasajera u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad en conducir o utilizar maquinaria. Si se produjera visión borrosa, el paciente debe esperar hasta que la visión sea clara antes de conducir o utilizar maquinaria. **4.8 Reacciones adversas:** Trastornos oculares: • Muy frecuentes (>1/10): Aumento de la presión intraocular (tras un tratamiento de 2 semanas). • Frecuentes (>1/100, <1/10): Tras la instilación ocurre frecuentemente incomodidad, irritación, quemazón, picazón, escozor y visión borrosa. Estos efectos son habitualmente leves y transitorios y no tienen consecuencias. • Poco frecuentes (>1/1,000, <1/100): Pueden ocurrir reacciones alérgicas y de hipersensibilidad. Reacciones adversas específicamente relacionadas con los corticosteroides como las siguientes: retraso en la curación de las heridas, riesgo de catarata posterior capsular, aparición de infecciones oportunistas, y glaucoma. • Muy raras (<1/10,000, incluyendo informes aislados): Se ha informado de conjuntivitis, midriasis, edema facial, ptosis, uveítis inducida por corticosteroides, calcificaciones corneales, queratopatía cristalina, cambios en el grosor de la córnea, edema de la córnea y ulceraciones. En algunos casos, en enfermedades que causan delgadez de la córnea, el uso tópico de esteroides ha dado lugar a perforaciones. Trastornos generales: • Poco frecuentes (>1/1,000, <1/100):

Bajo una pauta de administración frecuente, puede ocurrir absorción sistémica con inhibición de la función adrenal. **4.9 Sobredosis:** En el caso de sobredosis tópica, el tratamiento debe ser interrumpido. En caso de irritación prolongada, el ojo debe ser enjuagado con agua estéril. No se conoce la sintomatología debida a la ingestión accidental, sin embargo, como con otros corticosteroides, el médico puede considerar la conveniencia de un lavado gástrico o de emesis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Corticosteroides, solos código ATC: S01B-A01. El fosfato de dexametasona y sodio es un ester inorgánico hidrosoluble de dexametasona. Es un corticosteroide sintético con acción antiinflamatoria y antialérgica. En muchas enfermedades del segmento anterior del ojo suprime la inflamación, sin que cure la patología subyacente. **5.2 Propiedades farmacocinéticas:** Dadas sus propiedades hidrofílicas, el fosfato de dexametasona y sodio se absorbe escasamente por el epitelio intacto de la córnea. Tras la absorción a través del ojo y la mucosa nasal, el fosfato de dexametasona y sodio se hidroliza en la circulación sistémica a dexametasona. Posteriormente, la dexametasona y sus metabolitos se eliminan principalmente a través de los riñones. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** Potencial mutagénico y tumorigénico: Los hallazgos actuales no indican propiedades genotóxicas relevantes de los glucocorticoides. Toxicidad reproductora: En experimentos animales, la dexametasona causa paladar hendido y en menor grado otras malformaciones en el ratón, rata, hámster, conejo y perro. Han sido observados trastornos en el crecimiento intrauterino. Después de exposición fetal a glucocorticoides han sido observados en modelos animales cambios duraderos en la densidad de los receptores de los glucocorticoides en el cerebro, del recambio metabólico de los neurotransmisores y de comportamiento. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Edetato de disodio, Hidrógeno fosfato de disodio dodecahidrato, Cloruro de sodio, Agua para inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** No aplicable. **6.3 Período de validez:** 2 años. Desechar el envase unidosis después de su utilización. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar los envases unidosis en su embalaje exterior, a fin de protegerlos de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** 0,4 ml en envase unidosis en polietileno de baja densidad en sobre; caja de 10, 20, 30, 50 o 100 envases unidosis. Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados. **6.6 Instrucciones de uso y manipulación:** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Laboratoires Théa S.A., 12, rue Louis Blériot, 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2 (Francia) **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 67.671 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Abril 2006. **10. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. No reembolsado por el Sistema Nacional de Salud. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja de 20 unidosis. PVP IVA: 14,05 €.

DEXAfree

Fosfato de dexametasona 1 mg/ml

20 monodosis

SIN CONSERVANTES



El corticoide tópico
de manejo controlado

Solución de dexametasona 1 mg/ml





A la vanguardia en nutrición ocular

DHA de microalgas

- ✓ Más limpio
- ✓ Más puro
- ✓ Más seguro



Hidroxitirosol

Protector del epitelio pigmentario y antiinflamatorio primordial en el aceite de oliva



RETILUT®

NUTROF OMEGA®

AREC®

LABORATORIOS
Thea