



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **7571**

BUENOS AIRES, 04 NOV 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012375-14-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOYLE / AZITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AZITROMICINA 500 mg - 600 mg; POLVO PARA SUSPENSION ORAL, AZITROMICINA 200 mg/5 ml; CAPSULAS, AZITROMICINA 250 mg; aprobada por Certificado Nº 47.630.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N° 7571

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 224 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOYLE / AZITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AZITROMICINA 500 mg - 600 mg; POLVO PARA SUSPENSION ORAL, AZITROMICINA 200 mg/5 ml; CAPSULAS, AZITROMICINA 250 mg; aprobada por Certificado N° 47.630 y Disposición N° 0381/99, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 102 a 134 y 150 a 185, para los prospectos y de fojas 135 a 149 y 186 a 200, para la información para el paciente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

7571

DISPOSICIÓN Nº

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0381/99 los prospectos autorizados por las fojas 102 a 112 y 150 a 161 y la información para el paciente autorizada por las fojas 135 a 139 y 186 a 190, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.630 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012375-14-0

DISPOSICIÓN Nº

7571

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7 5 7 1** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.630 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOYLE / AZITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AZITROMICINA 500 mg - 600 mg; POLVO PARA SUSPENSION ORAL, AZITROMICINA 200 mg/5 ml; CAPSULAS, AZITROMICINA 250 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0381/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014598-97-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0381/99.-	Prospectos de fs. 102 a 134 y 150 a 185, corresponde desglosar de fs. 102 a 112 y 150 a 161. Información para el paciente de fs. 135 a 149 y 186 a 200, corresponde desglosar de fs. 135 a 139 y 186 a 190.-

Vt.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.630 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 04 NOV 2014, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-012375-14-0

DISPOSICIÓN N°

7571

Jfs

V.F.
 1/5

Ing. ROGELIO LOPEZ
 Administrador Nacional
 A.N.M.A.T.



7579

PROYECTO DE PROSPECTO

DOYLE AZITROMICINA Comprimidos recubiertos 500 mg - 600 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 500 mg, contiene:

Azitromicina dihidrato *	524,10 mg
Avicel	144,90 mg
Povidona	30,00 mg
Croscarmelosa sódica	20,00 mg
Talco	5,00 mg
Laurisulfato de sodio	5,00 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg
Opadry blanco	23,90 mg

* 524,10 mg de azitromicina dihidrato equivalen a 500 mg de azitromicina.

Cada comprimido recubierto de 600 mg, contiene:

Azitromicina dihidrato *	628,83 mg
Avicel	173,17 mg
Povidona	36,00 mg
Croscarmelosa sódica	24,00 mg
Talco	6,00 mg
Laurisulfato de sodio	6,00 mg
Estearato de magnesio	6,00 mg
Opadry blanco	27,00 mg
Opadry transparente	1,70 mg

* 628,83 mg de azitromicina dihidrato equivalentes a 600 mg de azitromicina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico macrólido azálico
Código ATC: J01FA10 Azitromicina

FARMACOLOGÍA

Azitromicina es el primero de una subclase de los antibióticos macrólidos, conocidos como azálicos que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.

Sensibilidad:

Los puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias ($\mu\text{g/ml}$) recomendados por la NCCLS deberán interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Especie	Sensible	Sensibilidad intermedia	Resistente
Staphylococcus spp.	≤ 2	4	≥ 8
Haemophilus spp.*	≤ 4		
Streptococcus spp.	≤ 0,5	1	≥ 2

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y en el tiempo para especies determinadas, siendo deseable obtener información de resistencias a nivel local, particularmente cuando se trata de infecciones graves. La información que se proporciona a continuación solamente constituye una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a azitromicina.

Rango europeo de resistencias adquiridas

SENSIBLES

Aerobios gram positivos

Streptococcus alfa hemolíticos (Grupo *viridans*)

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus pyogenes (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A)*

Otros estreptococos

Staphylococcus aureus meticilín-sensibles*

Aerobios gram negativos

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*,

Legionella pneumophila, *Neisseria gonorrhoeae**, *Haemophilus ducreyi*,

Bordetella pertussis.

Anaerobios

Bacteroides fragilis y *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium necrophorum*.

Otros microorganismos

Chlamydia pneumoniae (TWAR), *Mycoplasma pneumoniae**, *Chlamydia trachomatis**, *Mycoplasma hominis**, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium avium-intracelular*, *Ureaplasma urealyticum*.

RESISTENTES

Aerobios gram positivos

Staphylococcus meticilín-resistentes

Aerobios gram negativos

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*

* La eficacia clínica ha sido demostrada en aislados sensibles de estos gérmenes, en las indicaciones clínicas aprobadas.

Resistencias:

La resistencia a los macrólidos podría ser debida a la producción, tanto inducida como constitutiva, de un enzima que metila los lugares de los ribosomas a los que se une la molécula del macrólido y de ese modo, se excluye su unión a la subunidad 50s del ribosoma. Un segundo mecanismo de resistencia está mediado por una bomba de reflujo que impide al macrólido alcanzar su diana a nivel intracelular.

Y.U.F.

MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 M^a. del Camén Mastandrea
 APODERADA

Azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a eritromicina, incluyendo *Enterococcus faecalis* y la mayoría de las cepas de estafilococos meticilín-resistentes.

Azitromicina, al no presentar en su estructura anillo β -lactámico, es activa frente a cepas de microorganismos productores de β -lactamasas.

Al igual que con todas las terapias antibióticas, la selección empírica del antibacteriano debe tener en consideración los datos epidemiológicos sobre los modelos de resistencia de los patógenos potenciales.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Tras su administración por vía oral a voluntarios sanos, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max}) es de 2-3 horas. La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días.

Distribución

La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable dependiendo de la concentración alcanzada en plasma, oscilando entre un 51% a 0,02 $\mu\text{g/ml}$ y un 7% a 2 $\mu\text{g/ml}$.

Los estudios de farmacocinética en humanos han demostrado unos niveles tisulares de azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima), lo que indica que la fijación tisular del fármaco es importante. Las elevadas concentraciones de azitromicina obtenidas en pulmón, amígdalas y próstata se mantienen aún cuando las concentraciones en suero o plasma disminuyen por debajo de los niveles detectables. Tras una dosis única de 500 mg, las concentraciones en los tejidos diana, como pulmón, amígdalas y próstata superan las CIM_{90} de los patógenos habituales.

No hay datos clínicos disponibles sobre la distribución de azitromicina a la placenta y al líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo/Eliminación

Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, mayoritariamente en las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, o por hidrólisis del conjugado cladinosa. Estos metabolitos no parecen poseer actividad microbiológica.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Ancianos

En voluntarios ancianos (> 65 años), los valores del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo (AUC) tras un régimen de 5 días de tratamiento, fueron ligeramente más altos que los observados en voluntarios jóvenes (<40 años), pero esta diferencia carece de significación clínica y, por consiguiente, no es necesario recomendar ajustes de la dosificación.

Vf.

MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 M^a. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

2571



Alteración renal

En sujetos con alteración de la función renal de leve a moderada (Tasa de filtración glomerular 10 – 80 ml/min) no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos tras la administración de una dosis única de 1 g de azitromicina. En pacientes con alteración renal grave (Tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) frente a los pacientes con función renal normal se observaron las siguientes diferencias en los parámetros farmacocinéticos: AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µg·hr/ml versus 11,7 µg·hr/ml), C_{max} (1,0 µg/ml versus 1,6 µg/ml) y CL_r (2,3 ml/min/kg versus 0,2 ml/min/kg).

Alteración hepática

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

INDICACIONES

DOYLE está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por gérmenes sensibles.

Infecciones del aparato respiratorio superior e inferior, tales como otitis media, sinusitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía.

Para el tratamiento de la faringoamigdalitis debida a *Streptococcus pyogenes*, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática, la penicilina es el fármaco de primera elección. Azitromicina es generalmente eficaz en la erradicación de estreptococos de la orofaringe; sin embargo, no se dispone aún de datos que establezcan la eficacia de azitromicina en la prevención de la fiebre reumática.

Infecciones de la piel y tejidos blandos.

Enfermedades de transmisión sexual:

Uretritis y cervicitis no complicadas, cancroide.

Debe descartarse una posible infección sifilítica concomitante, debido a que requiere tratamiento específico.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

DOYLE debe administrarse en una sola dosis al día.

La dosis y duración del tratamiento se establece de acuerdo la edad, peso y tipo de infección del paciente:

Adultos

La dosis a administrar es de 500 mg al día durante 3 días consecutivos (dosis total de 1500 mg).

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis.

YUF


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7571



Niños y adolescentes

Azitromicina en comprimidos sólo debe administrarse a niños que pesen más de 45 kg. Se debe administrar comprimidos sólo a niños capaces de tragarlos.

Pacientes con alteración de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10 – 80 ml/min). Doyle debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min).

Pacientes con alteración de la función hepática

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

Forma de administración

Las formulaciones de comprimidos no interacciona con alimentos.

Los comprimidos deben ser ingeridos enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES

DOYLE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina o a cualquiera de los excipientes contenidos en su formulación, así como a cualquier otro antibiótico macrólido o azólido.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.


Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida. Debe realizarse un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos. Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

VUF


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
 Nº. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

El *Clostridium difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina.

Durante el tratamiento con otros macrólidos, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y torsade de pointes. No puede descartarse un efecto similar para azitromicina en pacientes con mayor riesgo de sufrir prolongación de la repolarización cardíaca, por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a pacientes:

Con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.

Que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA y III, cisaprida y terfenadina.

Con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.

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

Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina.

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

INTERACCIONES

Antiácidos

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global en pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos; dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente.

Cetirizina

En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el equilibrio estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

Digoxina

Ciertos antibióticos macrólidos alteran el metabolismo microbiano de la digoxina en algunos pacientes. En pacientes tratados conjuntamente con azitromicina y digoxina debe tenerse en cuenta la posibilidad de una elevación de los niveles plasmáticos de esta última.

JVF

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
N.º del Camerí Mastandrea
APODERADA

7 5 7 7



Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónico. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

Antiarrítmicos (Amiodarona, Propafenona)

La administración conjunta de azitromicina y antiarrítmicos puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad, alargando el intervalo QT, pudiendo provocar una arritmia cardíaca y torsade de pointes.

Citocromo P450

Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromo-metabolito no ocurren con azitromicina.

Derivados ergotamínicos

Debido a la posibilidad teórica de ergotismo se debe evitar el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotamínicos tales como ergotamina o dihidroergotamina.

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450:

Atorvastatina

La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Carbamazepina

No se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante con carbamazepina.

Cimetidina

Su ingestión no presenta alteraciones sobre la farmacocinética de la azitromicina.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

La azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina.

Ciclosporina

Debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente ciclosporina con azitromicina. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con estos.

Efavirenz

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

YVF


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Fluconazol

La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol.

Indinavir

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado tres veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona

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

Midazolam

En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente nelfinavir y azitromicina. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

Rifabutina

La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina.

Sildenafil

En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y Cmax del sildenafil o de su principal metabolito circulante.

Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina.

Teofilina

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

Triazolam

La administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2) con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7° no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprima ni de sulfametoxazol.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen datos clínicos del uso de azitromicina en mujeres embarazadas.

YVF


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
 M^{te}. del Carmen Mostandrea
 APODERADA

Se han realizado estudios de reproducción en animales a dosis superiores de las consideradas tóxicas para la madre. En estos estudios, no se pone de manifiesto que haya efectos nocivos en el feto debido a la azitromicina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, debe utilizarse azitromicina durante el embarazo sólo en casos claramente necesarios.

Lactancia

No hay datos con respecto a la secreción en la leche materna. Ya que varios medicamentos son secretados en leche materna, la azitromicina no debe usarse en el tratamiento de mujeres lactantes a no ser que el médico considere que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el niño.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANEJAR MAQUINARIAS

No existen evidencias de que Azitromicina tenga efectos en la capacidad de conducir o manejar maquinaria. No obstante, debido a que durante el tratamiento con Azitromicina se han notificado casos de somnolencia y mareos, el paciente debe tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca como le puede afectar la toma de azitromicina de forma individual.

REACCIONES ADVERSAS

Azitromicina se tolera bien y con una baja incidencia de reacciones adversas. La mayoría de dichas reacciones registradas en los ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada, y reversibles tras la interrupción del fármaco. Aproximadamente el 0,7% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en un régimen posológico de 5 días de duración interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

La mayor parte de las mismas estaban relacionadas con el sistema gastrointestinal, y consistieron en náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Reacciones adversas potencialmente graves como angioedema e ictericia colestática se registraron de forma excepcional.

Durante los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas, clasificadas por órganos y sistemas y se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. [Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); No conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)].

En la tabla que figura a continuación se recogen las reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en los notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización (las reacciones adversas notificadas en la fase poscomercialización aparecen en cursiva):

Órgano o sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis, candidiasis oral, infección vaginal	Poco frecuente
	Colitis pseudomembranosa	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, neutropenia	Poco frecuente
	Trombocitopenia, anemia hemolítica	No conocida
Trastornos del sistema	Angioedema, hipersensibilidad	Poco frecuente

7571



inmunológico	Reacción anafiláctica	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo	Poco frecuente
	Agitación	Rara
	Agresividad, ansiedad	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia, disgeusia	Frecuente
	Hipoestesia, somnolencia, insomnio	Poco frecuente
	Síncope, convulsión, hiperactividad psicomotora, anosmia, agusia, parosmia, miastenia gravis	No conocida
Trastornos oculares	Alteración visual	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Frecuente
	Audición alterada, acúfenos	Poco frecuente
	Vértigo	Rara
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente
	Torsade de pointes, arritmia, incluyendo taquicardia ventricular	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náusea, flatulencia	Muy frecuente
	Vómitos, dispepsia	Frecuente
	Gastritis, estreñimiento	Poco frecuente
	Pancreatitis y cambio de color de la lengua	No conocida
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Poco frecuente
	Función hepática anormal	Rara
	Insuficiencia hepática*, hepatitis fulminante, necrosis hepática, ictericia colestática	No conocida
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción, prurito	Frecuente
	Síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilidad, urticaria	Poco frecuente
	Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, edema, malestar general, astenia	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Recuento disminuido de leucocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre	Frecuente
	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre	Poco frecuente
	QT prolongado en el electrocardiograma	No conocida

* Raramente pudiera resultar mortal

SOBREDOSIS

Se han descrito casos de sobredosis en pacientes que recibieron dosis de hasta 8 veces (4 gramos) la dosis recomendada en los que los acontecimientos adversos ocurridos fueron similares a los acontecidos a las dosis habituales. En caso de sobredosis, están indicadas medidas de soporte y sintomáticas generales.

No obstante debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, no es de esperar que sea dializable de forma significativa.

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. MAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 M^a. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

75781



**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

A temperatura ambiente, desde 15°C hasta 30°C.

PRESENTACIÓN:

- Comprimidos recubiertos 500 mg: Envases conteniendo 2, 3, 4, 5 y 6 comprimidos recubiertos.
- Comprimidos recubiertos 600 mg: Envases conteniendo 4, 8 y 100 comprimidos recubiertos (el último de uso hospitalario exclusivo).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N°: 47.630

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de
Pocito, Provincia de San Juan.**

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur- Farmacéutica

Fecha de última revisión:

YVF


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

757



PROYECTO DE PROSPECTO

DOYLE
AZITROMICINA
Polvo para suspensión oral 200 mg/ 5 ml
Cápsulas 250 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada g de polvo para suspensión oral reconstituída, contiene:

Azitromicina dihidrato *	50,666 mg
Fosfato disódico dihidrato	2,633 mg
Fosfato monosódico monohidrato	3,310 mg
Benzoato de sodio	3,580 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,600 mg
Goma xántica	3,200 mg
Aroma cereza	3,580 mg
Aroma vainilla	8,000 mg
Aroma banana	6,000 mg
Aspartame	2,222 mg
Azúcar impalpable c.s.p.	1000,000 mg

* Eq. a 47,7005 mg de azitromicina.

NOTA: 5 ml de suspensión reconstituída contienen 200 mg de azitromicina en 4,2 g de polvo.

Cada cápsula, contiene:

Azitromicina dihidrato	262,05 mg
(eq.a Azitromicina	250,00 mg)
Lactosa anhidra	151,55 mg
Almidón de maíz	47,00 mg
Estearato de magnesio	8,46 mg
Laurisulfato de sodio	0,94 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico macrólido azálico
Código ATC: J01FA10 Azitromicina

FARMACOLOGÍA

Azitromicina es el primero de una subclase de los antibióticos macrólidos, conocidos como azálicos que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.

Sensibilidad:

Los puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias ($\mu\text{g/ml}$) recomendados por la NCCLS deberán interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^{ra}. del Carmen Mastandrea
APODERADA



Especie	Sensible	Sensibilidad intermedia	Resistente
Staphylococcus spp.	≤ 2	4	≥ 8
Haemophilus spp.*	≤ 4		
Streptococcus spp.	$\leq 0,5$	1	≥ 2

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y en el tiempo para especies determinadas, siendo deseable obtener información de resistencias a nivel local, particularmente cuando se trata de infecciones graves. La información que se proporciona a continuación solamente constituye una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a azitromicina.

Rango europeo de resistencias adquiridas

SENSIBLES

Aerobios gram positivos

Streptococcus alfa hemolíticos (Grupo *viridans*)

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus pyogenes (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A)*

Otros estreptococos

Staphylococcus aureus metilicilín-sensibles*

Aerobios gram negativos

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*,

Legionella pneumophila, *Neisseria gonorrhoeae**, *Haemophilus ducreyi*,

Bordetella pertussis.

Anaerobios

Bacteroides fragilis y *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium necrophorum*.

Otros microorganismos

Chlamydia pneumoniae (TWAR), *Mycoplasma pneumoniae**, *Chlamydia trachomatis**, *Mycoplasma hominis**, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium avium-intracelular*, *Ureaplasma urealyticum*.

RESISTENTES

Aerobios gram positivos

Staphylococcus metilicilín-resistentes

Aerobios gram negativos

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*

* La eficacia clínica ha sido demostrada en aislados sensibles de estos gérmenes, en las indicaciones clínicas aprobadas.

Resistencias:

La resistencia a los macrólidos podría ser debida a la producción, tanto inducida como constitutiva, de un enzima que metila los lugares de los ribosomas a los que se une la molécula del macrólido y de ese modo, se excluye su unión a la subunidad 50s del ribosoma. Un segundo mecanismo de resistencia está mediado por una bomba de reflujo que impide al macrólido alcanzar su diana a nivel intracelular.

VK


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^{ra}. del Carmen Mostandrea
APODERADA

Azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a eritromicina, incluyendo *Enterococcus faecalis* y la mayoría de las cepas de estafilococos meticilín-resistentes.

Azitromicina, al no presentar en su estructura anillo β -lactámico, es activa frente a cepas de microorganismos productores de β -lactamasas.

Al igual que con todas las terapias antibióticas, la selección empírica del antibacteriano debe tener en consideración los datos epidemiológicos sobre los modelos de resistencia de los patógenos potenciales.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Tras su administración por vía oral a voluntarios sanos, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37% (los comprimidos de azitromicina presentan una biodisponibilidad superior a la de las cápsulas). El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max}) es de 2-3 horas. La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días.

La formulación de Azitromicina 250 mg cápsulas, administrada tras una comida copiosa, puede ver disminuida su biodisponibilidad en al menos un 50%, por lo que debe administrarse una hora antes o dos horas después de las comidas.

Distribución

La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable dependiendo de la concentración alcanzada en plasma, oscilando entre un 51% a 0,02 $\mu\text{g/ml}$ y un 7% a 2 $\mu\text{g/ml}$.

Los estudios de farmacocinética en humanos han demostrado unos niveles tisulares de azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima), lo que indica que la fijación tisular del fármaco es importante. Las elevadas concentraciones de azitromicina obtenidas en pulmón, amígdalas y próstata se mantienen aún cuando las concentraciones en suero o plasma disminuyen por debajo de los niveles detectables. Tras una dosis única de 500 mg, las concentraciones en los tejidos diana, como pulmón, amígdalas y próstata superan las CIM_{90} de los patógenos habituales.

No hay datos clínicos disponibles sobre la distribución de azitromicina a la placenta y al líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo/Eliminación

Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, mayoritariamente en las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, o por hidrólisis del conjugado cladinosa. Estos metabolitos no parecen poseer actividad microbiológica.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Ancianos

YUF


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
 Mª. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

En voluntarios ancianos (> 65 años), los valores del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo (AUC) tras un régimen de 5 días de tratamiento, fueron ligeramente más altos que los observados en voluntarios jóvenes (<40 años), pero esta diferencia carece de significación clínica y, por consiguiente, no es necesario recomendar ajustes de la dosificación.

Alteración renal

En sujetos con alteración de la función renal de leve a moderada (Tasa de filtración glomerular 10 – 80 ml/min) no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos tras la administración de una dosis única de 1 g de azitromicina. En pacientes con alteración renal grave (Tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) frente a los pacientes con función renal normal se observaron las siguientes diferencias en los parámetros farmacocinéticos: AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µg·hr/ml versus 11,7 µg·hr/ml), C_{max} (1,0 µg/ml versus 1,6 µg/ml) y CL_r (2,3 ml/min/kg versus 0,2 ml/min/kg).

Alteración hepática

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

INDICACIONES

DOYLE está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por gérmenes sensibles.

Infecciones del aparato respiratorio superior e inferior, tales como otitis media, sinusitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía.

Para el tratamiento de la faringoamigdalitis debida a *Streptococcus pyogenes*, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática, la penicilina es el fármaco de primera elección. Azitromicina es generalmente eficaz en la erradicación de estreptococos de la orofaringe; sin embargo, no se dispone aún de datos que establezcan la eficacia de azitromicina en la prevención de la fiebre reumática.

Infecciones de la piel y tejidos blandos.

Enfermedades de transmisión sexual:

Uretritis y cervicitis no complicadas, cancroide.

Debe descartarse una posible infección sifilítica concomitante, debido a que requiere tratamiento específico.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

DOYLE debe administrarse en una sola dosis al día.

La dosis y duración del tratamiento se establece de acuerdo la edad, peso y tipo de infección del paciente:

Adultos

La dosis a administrar es de 500 mg (2 cápsulas de 250 mg) al día durante 3 días consecutivos (dosis total de 1500 mg). Como alternativa, la misma dosis

Sur


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
 M^a. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

757



total (1500 mg) puede ser administrada durante 5 días, con una dosis de 500 mg (2 cápsulas de 250 mg) el primer día, seguida de 250 mg diarios del día 2 al 5.

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis.

Niños y adolescentes

En general, con la única excepción del tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica, la dosis recomendada es de 10 mg/kg/día, administrados en una sola toma, durante 3 días consecutivos (Dosis máxima de 30 mg/kg). Como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante 5 días, administrando 10 mg/kg el primer día, para continuar con 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

Para niños que pesen menos de 15 kg, la suspensión debe medirse lo más exacta posible.

Para niños que pesen 15 kg o más se seguirá la pauta posológica siguiente en función del peso:

< 15 Kg: 10 mg/Kg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 10 mg/kg el primer día, seguidos de 5 mg/Kg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.

15-25 Kg: 200 mg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 200 mg el primer día, seguidos de 100 mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.

26-35 Kg: 300 mg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 300 mg el primer día, seguidos de 150 mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.

36-45 Kg: 400 mg/día (administrados en una sola toma) durante 3 días consecutivos; como alternativa, 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg al día durante 4 días, administrados en una sola dosis diaria.

Más de 45 Kg: La misma dosis que para los adultos.

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

La dosis máxima total recomendada para niños es de 1500 mg.

Basándose en datos de farmacocinética pediátrica, una dosis de 20 mg/kg es similar a una dosis de 1200 mg en adultos, pero con mayor Cmax.

Azitromicina en cápsulas sólo debe administrarse a niños que pesen más de 45 kg. Se debe administrar comprimidos sólo a niños capaces de tragarlos.

Pacientes con alteración de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10 – 80 ml/min). Doyle debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min).

Pacientes con alteración de la función hepática

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

Yof


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
O.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

155



Forma de administración

DOYLE 250 mg cápsulas duras debe ser administrada una hora antes o dos horas después de las comidas. Las cápsulas deben ser ingeridas enteros con agua.

Polvo para suspensión oral en frascos disolver con 12 ml de agua, Agitar vigorosamente. Una vez realizada la mezcla contiene 200 mg/5 ml.

CONTRAINDICACIONES

DOYLE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina o a cualquiera de los excipientes contenidos en su formulación, así como a cualquier otro antibiótico macrólido o azólido.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida. Debe realizarse un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos. Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de C. difficile.

El Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de Clostridium difficile, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina.

155


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Durante el tratamiento con otros macrólidos, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y torsade de pointes. No puede descartarse un efecto similar para azitromicina en pacientes con mayor riesgo de sufrir prolongación de la repolarización cardíaca, por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a pacientes:

Con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.

Que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA y III, cisaprida y terfenadina.

Con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.

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

Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina.

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

Advertencia sobre excipientes:

Azitromicina 250 mg cápsulas comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp, mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Las especialidades Azitromicina polvo para suspensión oral en frasco 1000 mg contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, mala absorción de glucosa o galactosa, insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Este dato deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Polvo para suspensión oral 1000 mg contiene aspartame por lo que no debe ser indicado en pacientes que presenten fenilcetonuria.

INTERACCIONES

Antiácidos

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global en pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos; dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente.

Cetirizina

En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el equilibrio estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

Digoxina

Ciertos antibióticos macrólidos alteran el metabolismo microbiano de la digoxina en algunos pacientes. En pacientes tratados conjuntamente con azitromicina y digoxina debe tenerse en cuenta la posibilidad de una elevación de los niveles plasmáticos de esta última.

Zidovudina


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
 Mª del Carmen Mastandrea
 APODERADA

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

Antiarrítmicos (Amiodarona, Propafenona)

La administración conjunta de azitromicina y antiarrítmicos puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad, alargando el intervalo QT, pudiendo provocar una arritmia cardíaca y torsade de pointes.

Citocromo P450

Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromo-metabolito no ocurren con azitromicina.

Derivados ergotamínicos

Debido a la posibilidad teórica de ergotismo se debe evitar el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotamínicos tales como ergotamina o dihidroergotamina.

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450:

Atorvastatina

La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Carbamazepina

No se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante con carbamazepina.

Cimetidina

Su ingestión no presenta alteraciones sobre la farmacocinética de la azitromicina.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

La azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina.

Ciclosporina

Debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente ciclosporina con azitromicina. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con estos.

Efavirenz


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
 Mª del Carmen Mastandrea
 APODERADA

Yuf

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Fluconazol

La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol.

Indinavir

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado tres veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona

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

Midazolam

En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente nelfinavir y azitromicina. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

Rifabutina

La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina.

Sildenafil

En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y Cmax del sildenafil o de su principal metabolito circulante.

Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina.

Teofilina

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

Triazolam

La administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2) con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprima ni de sulfametoxazol.

YUP


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



75794

Alimentos

La formulación de Azitromicina 250 mg cápsulas debe ser administrada una hora antes o dos horas después de las comidas.

Las formulaciones de Azitromicina 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco, no presentan interacción con alimentos.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen datos clínicos del uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios de reproducción en animales a dosis superiores de las consideradas tóxicas para la madre. En estos estudios, no se pone de manifiesto que haya efectos nocivos en el feto debido a la azitromicina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, debe utilizarse azitromicina durante el embarazo sólo en casos claramente necesarios.

Lactancia

No hay datos con respecto a la secreción en la leche materna. Ya que varios medicamentos son secretados en leche materna, la azitromicina no debe usarse en el tratamiento de mujeres lactantes a no ser que el médico considere que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el niño.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANEJAR MAQUINARIAS

No existen evidencias de que Azitromicina tenga efectos en la capacidad de conducir o manejar maquinaria. No obstante, debido a que durante el tratamiento con Azitromicina se han notificado casos de somnolencia y mareos, el paciente debe tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca como le puede afectar la toma de azitromicina de forma individual.

REACCIONES ADVERSAS

Azitromicina se tolera bien y con una baja incidencia de reacciones adversas. La mayoría de dichas reacciones registradas en los ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada, y reversibles tras la interrupción del fármaco. Aproximadamente el 0,7% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en un régimen posológico de 5 días de duración interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

La mayor parte de las mismas estaban relacionadas con el sistema gastrointestinal, y consistieron en náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Reacciones adversas potencialmente graves como angioedema e ictericia colestática se registraron de forma excepcional.

Durante los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas, clasificadas por órganos y sistemas y se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. [Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); No conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)].

En la tabla que figura a continuación se recogen las reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en los notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización

YUF

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

757



(las reacciones adversas notificadas en la fase poscomercialización aparecen en cursiva):

Órgano o sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis, candidiasis oral, infección vaginal	Poco frecuente
	Colitis pseudomembranosa	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, neutropenia	Poco frecuente
	Trombocitopenia, anemia hemolítica	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Angioedema, hipersensibilidad	Poco frecuente
	Reacción anafiláctica	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo	Poco frecuente
	Agitación	Rara
	Agresividad, ansiedad	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia, disgeusia	Frecuente
	Hipoestesia, somnolencia, insomnio	Poco frecuente
	Síncope, convulsión, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis	No conocida
Trastornos oculares	Alteración visual	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Frecuente
	Audición alterada, acúfenos	Poco frecuente
	Vértigo	Rara
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente
	Torsade de pointes, arritmia, incluyendo taquicardia ventricular	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náusea, flatulencia	Muy frecuente
	Vómitos, dispepsia	Frecuente
	Gastritis, estreñimiento	Poco frecuente
	Pancreatitis y cambio de color de la lengua	No conocida
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Poco frecuente
	Función hepática anormal	Rara
	Insuficiencia hepática*, hepatitis fulminante, necrosis hepática, ictericia colestática	No conocida
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción, prurito	Frecuente
	Síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilidad, urticaria	Poco frecuente
	Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, edema, malestar general, astenia	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Recuento disminuido de leucocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre	Frecuente
	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre	Poco frecuente
	QT prolongado en el electrocardiograma	No conocida

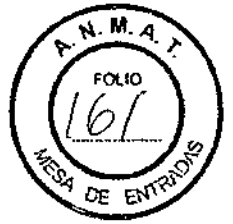
* Raramente pudiera resultar mortal

SOBREDOSIS

[Firma]
MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 M^a. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

7571



Se han descrito casos de sobredosis en pacientes que recibieron dosis de hasta 8 veces (4 gramos) la dosis recomendada en los que los acontecimientos adversos ocurridos fueron similares a los acontecidos a las dosis habituales. En caso de sobredosis, están indicadas medidas de soporte y sintomáticas generales.

No obstante debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, no es de esperar que sea dializable de forma significativa.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

En su envase original, al abrigo de la luz, humedad y temperaturas extremas (preferentemente, entre 15 y 30 °C).

PRESENTACIÓN:

Cápsulas 250 mg: Envases conteniendo 3, 4, 5 y 6 cápsulas.

Polvo para suspensión (200 mg/5 ml): Envases conteniendo polvo para 15 ml y para 22,5 ml, respectivamente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N°: 47.630

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de
Pocito, Provincia de San Juan.**

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur- Farmacéutica

Fecha de última revisión:

YUF


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7571



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DOYLE
AZITROMICINA
Comprimidos recubiertos 500 mg - 600 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es **DOYLE** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **DOYLE**?
3. ¿Cómo tomar **DOYLE**?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **DOYLE**
6. Información adicional

1. ¿QUÉ ES DOYLE Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

DOYLE pertenece a un grupo de antibióticos denominados antibióticos macrólidos. Es un antibiótico de "amplio espectro", activo frente a una amplia variedad de bacterias o "gérmenes" causantes de infecciones.

Se utiliza para el tratamiento de las siguientes infecciones: del aparato respiratorio superior e inferior, tales como otitis media, sinusitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía, de piel y tejidos blandos, en enfermedades de transmisión sexual.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR DOYLE?

No tome DOYLE si:

Si es alérgico (hipersensible) a la azitromicina, a la eritromicina, a otro antibiótico macrólido o ketólido o a cualquiera de los demás componentes de **DOYLE**.

Tenga especial cuidado con DOYLE:

Si padece alguna enfermedad grave del hígado o alteración grave de la función de los riñones. En este caso, adviértaselo a su médico. Si durante el tratamiento con este medicamento su piel y/o el blanco de sus ojos se vuelve de color amarillento, comuníquesele inmediatamente a su médico, ya que podría ser un síntoma de enfermedad grave del hígado (que puede llegar a ser mortal).

Si durante el tratamiento con este medicamento o una vez finalizado el mismo presentase diarrea, dolor abdominal o fiebre comuníquesele a su médico, ya

YUF

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABÚSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Camer Mastandrea
APODERADA

7571



que es posible que, al igual que con otros antibióticos, durante el tratamiento con este medicamento se produzca una sobreinfección por gérmenes resistentes, incluidos los hongos. Si éste fuese su caso, informe a su médico. Si padece una enfermedad llamada miastenia gravis o si durante el tratamiento con **DOYLE** aparece debilidad y fatiga muscular, informe a su médico, ya que este medicamento puede contribuir a agravar los síntomas de esta enfermedad o a desencadenarla. Si padece alteraciones del ritmo de los latidos del corazón (arritmias) o si presenta factores que le predispongan a padecerlas (como por ejemplo ciertas enfermedades del corazón, alteraciones del nivel de electrolitos en la sangre o ciertos medicamentos) informe a su médico, ya que este medicamento puede contribuir a agravar estas alteraciones o a desencadenarlas.

Si durante el tratamiento con **DOYLE**, usted presenta alguna reacción alérgica, caracterizada por presentar síntomas tales como picor, enrojecimiento, erupción de la piel, hinchazón o dificultad al respirar. Si esto le ocurriera deberá informar inmediatamente a su médico.

Uso en niños

No se debe administrar a menores de 6 meses.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

DOYLE puede interaccionar con otros medicamentos. Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

- Derivados ergotamínicos (como ergotamina, que se usa para el tratamiento de la migraña), ciclosporina (un medicamento usado en pacientes trasplantados), digoxina (un medicamento utilizado para tratar arritmias del corazón), antiácidos (medicamentos que se utilizan en problemas digestivos). Se recomienda evitar la administración simultánea de ambos fármacos a la misma hora del día: anticoagulantes dicumarínicos (medicamentos utilizados para prevenir la aparición de coágulos de sangre), nelfinavir, zidovudina (medicamentos para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana), terfenadina (un medicamento que se usa para tratar alergias), rifabutina (un medicamento para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y de infecciones no pulmonares producidas por micobacterias). Amiodarona, propafenona (medicamentos para el tratamiento de las taquicardias ventriculares y supraventriculares).

Toma de DOYLE con los alimentos y bebidas

Los comprimidos pueden ser tomados con o sin alimentos con un vaso de agua.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. Si cree que está embarazada, o desea quedarse embarazada o está en período de lactancia, comuníquese a su médico. No se recomienda utilizar **DOYLE** durante el embarazo y la lactancia salvo que, a criterio médico, el beneficio supere el riesgo para el niño.

Conducción y uso de máquinas

No existen evidencias de que **DOYLE** tenga efectos en la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

YUF


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

25/1



3. ¿CÓMO TOMAR DOYLE?

Siga exactamente las instrucciones de administración de **DOYLE** indicadas por su médico. Su médico le indicará la duración del tratamiento con **DOYLE**.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis será establecida por el médico en función de sus necesidades individuales y del tipo de infección.

Como norma general, la dosis de medicamento y la frecuencia de administración es la siguiente:

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada): 500 mg (1 comprimido recubierto) una vez al día durante 3 días consecutivos, siendo la dosis total 1500 mg.

Para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual, puesto que la dosis es de 1000 mg tomada como dosis oral única, pueden tomarse 2 comprimidos de 500 mg.

Si estima que la acción de **DOYLE** 500 mg comprimidos es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

DOYLE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS se administran por vía oral. Los comprimidos deben ser tragados enteros con una cantidad suficiente de líquido - un vaso de agua.

Si toma más DOYLE del que debe, consulte inmediatamente a su médico, o farmacéutico,

Si olvidó tomar DOYLE

En caso de olvido de una dosis, utilice el medicamento lo antes posible continuando el tratamiento de la forma prescrita. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con DOYLE

No suspenda el tratamiento antes ya que existe riesgo de recaída de la enfermedad.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **DOYLE** puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran.

Los efectos adversos notificados durante los ensayos clínicos y después de la comercialización han sido clasificados por frecuencia:

Los efectos adversos **muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes)** son: diarrea, náuseas, dolor abdominal y flatulencia.

Los efectos adversos **frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes)** son: fatiga, alteración de la conducta alimentaria (anorexia), mareos, sensación de hormigueo, alteración del gusto, dolor de cabeza, alteración de la visión.

Sordera, vómitos, indigestión, enrojecimiento o inflamación de la piel, prurito, dolor de las articulaciones, alteración de los resultados de los análisis de sangre (alteración del número de algunos tipos de glóbulos blancos, disminución del bicarbonato).

Los efectos adversos **poco frecuentes (al menos 1 de cada 1000 pacientes)** son: disminución del número de algunos tipos de glóbulos blancos, reacción alérgica, incluyendo un proceso inflamatorio de la zona profunda de la piel (angioedema), nerviosismo, sensación anormal de sueño, insomnio, pérdida de la sensación táctil, inflamación del estómago, estreñimiento, alteración de la audición, zumbidos, sensibilidad a la exposición solar (fotosensibilidad), aparición de ronchas rojizas elevadas, erupción generalizada con ampollas y

YVF


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.538.728


MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7571



piel descamada que ocurre especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens Johnson), palpitations, infección por el hongo Candida, infección de la vagina, inflamación del hígado, dolor de pecho, hinchazón generalizada, malestar, cansancio, alteración de las pruebas de función hepática (aumento de las enzimas hepáticas GOT y GPT y aumento de la bilirrubina en sangre), alteración de los niveles de potasio en sangre, aumento de la urea y de la creatinina en sangre.

Si considera que algunos de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DEL ENVASE

A temperatura ambiente, desde 15°C hasta 30°C.

Caducidad:

No utilice **DOYLE** después de la fecha de vencimiento

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO (0221) 451-5555

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de DOYLE

- El principio activo es AZITROMICINA

Los demás componentes de los comprimidos recubiertos de 500 mg son: avicel, povidona, croscarmelosa sódica, talco, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio y opadry blanco.

Los demás componentes de los comprimidos recubiertos de 600 mg son: avicel, povidona, croscarmelosa sódica, talco, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, opadry blanco y opadry transparente.

YVF


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Mª del Carmen Mastandrea
APODERADA

7571



PRESENTACIÓN:

- Comprimidos recubiertos 500 mg: Envases conteniendo 2, 3, 4, 5 y 6 comprimidos recubiertos.
- Comprimidos recubiertos 600 mg: Envases conteniendo 4, 8 y 100 comprimidos recubiertos (el último de uso hospitalario exclusivo).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO ESCRITO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 47.630

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

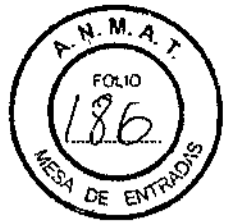
DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur- Farmacéutica

Fecha de última revisión:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7571



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DOYLE
AZITROMICINA
Polvo para suspensión oral 200 mg/ 5 ml
Cápsulas 250 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es **DOYLE** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **DOYLE**?
3. ¿Cómo tomar **DOYLE**?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **DOYLE**
6. Información adicional

1. ¿QUÉ ES DOYLE Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

DOYLE pertenece a un grupo de antibióticos denominados antibióticos macrólidos. Es un antibiótico de "amplio espectro", activo frente a una amplia variedad de bacterias o "gérmenes" causantes de infecciones.

Se utiliza para el tratamiento de las siguientes infecciones: del aparato respiratorio superior e inferior, tales como otitis media, sinusitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía, de piel y tejidos blandos, en enfermedades de transmisión sexual.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR DOYLE?

No tome **DOYLE** si:

Si es alérgico (hipersensible) a la azitromicina, a la eritromicina, a otro antibiótico macrólido o ketólido o a cualquiera de los demás componentes de **DOYLE**.

Tenga especial cuidado con **DOYLE**:

Si padece alguna enfermedad grave del hígado o alteración grave de la función de los riñones. En este caso, adviértaselo a su médico. Si durante el tratamiento con este medicamento su piel y/o el blanco de sus ojos se vuelve de color amarillento, comuníquese inmediatamente a su médico, ya que podría ser un síntoma de enfermedad grave del hígado (que puede llegar a ser mortal).

YVF

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7571



Si durante el tratamiento con este medicamento o una vez finalizado el mismo presentase diarrea, dolor abdominal o fiebre comuníquesele a su médico, ya que es posible que, al igual que con otros antibióticos, durante el tratamiento con este medicamento se produzca una sobreinfección por gérmenes resistentes, incluidos los hongos. Si éste fuese su caso, informe a su médico. Si padece una enfermedad llamada miastenia gravis o si durante el tratamiento con **DOYLE** aparece debilidad y fatiga muscular, informe a su médico, ya que este medicamento puede contribuir a agravar los síntomas de esta enfermedad o a desencadenarla. Si padece alteraciones del ritmo de los latidos del corazón (arritmias) o si presenta factores que le predispongan a padecerlas (como por ejemplo ciertas enfermedades del corazón, alteraciones del nivel de electrolitos en la sangre o ciertos medicamentos) informe a su médico, ya que este medicamento puede contribuir a agravar estas alteraciones o a desencadenarlas.

Si durante el tratamiento con **DOYLE**, usted presenta alguna reacción alérgica, caracterizada por presentar síntomas tales como picor, enrojecimiento, erupción de la piel, hinchazón o dificultad al respirar. Si esto le ocurriera deberá informar inmediatamente a su médico.

Uso en niños

No se debe administrar a menores de 6 meses.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

DOYLE puede interaccionar con otros medicamentos. Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

- Derivados ergotamínicos (como ergotamina, que se usa para el tratamiento de la migraña), ciclosporina (un medicamento usado en pacientes trasplantados), digoxina (un medicamento utilizado para tratar arritmias del corazón), antiácidos (medicamentos que se utilizan en problemas digestivos). Se recomienda evitar la administración simultánea de ambos fármacos a la misma hora del día: anticoagulantes dicumarínicos (medicamentos utilizados para prevenir la aparición de coágulos de sangre), nelfinavir, zidovudina (medicamentos para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana), terfenadina (un medicamento que se usa para tratar alergias), rifabutina (un medicamento para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y de infecciones no pulmonares producidas por micobacterias). Amiodarona, propafenona (medicamentos para el tratamiento de las taquicardias ventriculares y supraventriculares).

Toma de **DOYLE** con los alimentos y bebidas

DOYLE cápsulas 250 mg debe ser tomado una hora antes o dos horas después de las comidas, la suspensión oral puede ser tomada con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. Si cree que está embarazada, o desea quedarse embarazada o está en período de lactancia, comuníquesele a su médico. No se recomienda utilizar **DOYLE** durante el embarazo y la lactancia salvo que, a criterio médico, el beneficio supere el riesgo para el niño.


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
 M^a. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

Conducción y uso de máquinas

No existen evidencias de que **DOYLE** tenga efectos en la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

Información importante sobre algunos componentes de DOYLE

Las cápsulas de este medicamento contienen lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. El polvo para suspensión contiene aspartame, no indicar en pacientes con fenilcetonuria.

3. ¿CÓMO TOMAR DOYLE?

Siga exactamente las instrucciones de administración de **DOYLE** indicadas por su médico. Su médico le indicará la duración del tratamiento con **DOYLE**.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis será establecida por el médico en función de sus necesidades individuales y del tipo de infección.

Como norma general, la dosis de medicamento y la frecuencia de administración es la siguiente:

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada): 500 mg (2 cápsulas) una vez al día durante 3 días consecutivos, siendo la dosis total 1500 mg.

Para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual, puesto que la dosis es de 1000 mg tomada como dosis oral única, es conveniente utilizar la presentación de **DOYLE** polvo para suspensión oral, aunque pueden tomarse 4 cápsulas de 250 mg.

Niños y adolescentes: Para ajustar más fácilmente la dosis, es conveniente usar la presentación de **DOYLE** 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco.

DOYLE cápsulas 250 mg se administran por vía oral. Las cápsulas deben ser tragadas enteras con una cantidad suficiente de líquido - un vaso de agua, una hora antes o una hora después de las ingestas.

Si toma más DOYLE del que debe, consulte inmediatamente a su médico, o farmacéutico,

Si olvidó tomar DOYLE

En caso de olvido de una dosis, utilice el medicamento lo antes posible continuando el tratamiento de la forma prescrita. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con DOYLE

No suspenda el tratamiento antes ya que existe riesgo de recaída de la enfermedad.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **DOYLE** puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran.

Los efectos adversos notificados durante los ensayos clínicos y después de la comercialización han sido clasificados por frecuencia:

Los efectos adversos **muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes)** son: diarrea, náuseas, dolor abdominal y flatulencia.

Los efectos adversos **frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes)** son: fatiga, alteración de la conducta alimentaria (anorexia), mareos, sensación de hormigueo, alteración del gusto, dolor de cabeza, alteración de la visión.

Sordera, vómitos, indigestión, enrojecimiento o inflamación de la piel, prurito, dolor de las articulaciones, alteración de los resultados de los análisis de

7571



sangre (alteración del número de algunos tipos de glóbulos blancos, disminución del bicarbonato).

Los efectos adversos **poco frecuentes (al menos 1 de cada 1000 pacientes)** son: disminución del número de algunos tipos de glóbulos blancos, reacción alérgica, incluyendo un proceso inflamatorio de la zona profunda de la piel (angioedema), nerviosismo, sensación anormal de sueño, insomnio, pérdida de la sensación táctil, inflamación del estómago, estreñimiento, alteración de la audición, zumbidos, sensibilidad a la exposición solar (fotosensibilidad), aparición de ronchas rojizas elevadas, erupción generalizada con ampollas y piel descamada que ocurre especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens Johnson), palpitaciones, infección por el hongo Candida, infección de la vagina, inflamación del hígado, dolor de pecho, hinchazón generalizada, malestar, cansancio, alteración de las pruebas de función hepática (aumento de las enzimas hepáticas GOT y GPT y aumento de la bilirrubina en sangre), alteración de los niveles de potasio en sangre, aumento de la urea y de la creatinina en sangre.

Si considera que algunos de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DEL ENVASE

En su envase original, al abrigo de la luz, humedad y temperaturas extremas (preferentemente, entre 15 y 30 °C).

Caducidad:

No utilice **DOYLE** después de la fecha de vencimiento

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO (0221) 451-5555

VUF.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de DOYLE

- El principio activo es AZITROMICINA

Los demás componentes del polvo para suspensión oral son: fosfato disódico dihidrato, fosfato monosódico monohidrato, benzoato de sodio, hidroxipropilcelulosa, goma xántica, aroma cereza, aroma vainilla, aroma banana, aspartame y azúcar impalpable.

Los demás componentes de las cápsulas son: lactosa anhidra, almidón de maíz, estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio.

PRESENTACIÓN:

Cápsulas 250 mg: Envases conteniendo 3, 4, 5 y 6 cápsulas.

Polvo para suspensión (200 mg/5 ml): Envases conteniendo polvo para 15 ml y para 22,5 ml, respectivamente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 47.630

LABORATORIO: Monte Verde S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur- Farmacéutica

Fecha de última revisión:

YUG.



MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. AGUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728



MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA