



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° **4600**

BUENOS AIRES, **06 AGO 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009565-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada **AZIBIOTIC 500 / AZITROMICINA**, Forma farmacéutica y concentración: **COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS 500 mg**, aprobada por Certificado N° 48.219.

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 N°: 5904/96.

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

9 ✓



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 4600

Que a fojas 90 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AZIBIOTIC 500 / AZITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS 500 mg, aprobada por Certificado N° 48.219 y Disposición N° 6181/99, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 34 a 47 y 83 a 89.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6181/99 los prospectos autorizados por las fojas 34 a 40, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **4600**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.219 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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009565-12-6

DISPOSICION Nº

js

4600


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4600** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.219 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AZIBIOTIC 500 / AZITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6181/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008767-98-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6181/99.-	Prospectos de fs. 34 a 47 y 83 a 89, corresponde desglosar de fs. 34 a 40.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.219 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **06 AGO 2012**, del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-009565-12-6

DISPOSICIÓN Nº

js

4600

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



AZIBIOTIC 500

4600

AZITROMICINA 500 mg

Comprimidos recubiertos ranurados

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

Azitromicina Dihidrato 524,11 mg

(equivalente a 500 mg de azitromicina base)

Excipientes

Fosfato de calcio dihidrato 280,89 mg

Croscarmelosa sódica 30,00 mg

Almidón pregelatinizado 54,00 mg

Laurilsulfato de sodio 15,00 mg

Povidona 30,77 mg

Talco 38,17 mg

Estearato de magnesio 30,50 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 3,83 mg

Dióxido de titanio 3,83 mg

Polietilenglicol 6000 1,92 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico perteneciente al subgrupo de los azálidos.

INDICACIONES

Tratamiento de infección leve a moderada causada por las cepas de microorganismos sensibles a azitromicina, tales como:

Adultos:

Exacerbación bacteriana aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica debida a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Streptococcus pneumoniae*.

Sinusitis bacteriana aguda debida a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Streptococcus pneumoniae*.

Neumonía adquirida en la comunidad de severidad leve debida a *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Streptococcus pneumoniae*, en pacientes en los que una terapia oral es apropiada. (Véase ADVERTENCIAS).

Faringitis / amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes* como alternativa al tratamiento de primera línea, en los casos en que éste no puede utilizarse.


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 44.478

4600



BALIARDA S.A.

Infeción de la piel y sus estructuras cutáneas debida a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, o *Streptococcus agalactiae*.

Uretritis y cervicitis gonocócica o no gonocócica debida a *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*.

Enfermedad ulcerosa genital en hombres debido a *Haemophilus ducreyi* (chancroide).

A las dosis recomendadas el producto no está indicado para el tratamiento de la sífilis.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La Azitromicina es un antibiótico macrólido, derivado de la eritromicina, perteneciente al subgrupo de los azálidos. Inhibe la síntesis proteica bacteriana mediante su enlace con las subunidades ribosómicas 50s, impidiendo la traslocación peptídica, pero no influye sobre la síntesis del ácido nucleico.

Tanto in vitro como en infecciones clínicas la azitromicina ha demostrado actividad contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos:

Aerobios grampositivos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*.

Bacterias grampositivas resistentes a la eritromicina, como *Streptococcus faecalis* (enterococo) y muchas cepas de estafilococos resistentes a la metilina muestran resistencia cruzada también hacia la Azitromicina.

Aerobios gramnegativos: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Otros microorganismos: *Chlamydia trachomatis*.

La producción de beta-lactamasas no afecta la actividad de la azitromicina.

En estudios in vitro la azitromicina exhibe una concentración inhibitoria mínima de 2 µg/ml o menor contra la mayoría (90%) de las cepas de los microorganismos enumerados a continuación, pero se desconoce la implicancia clínica:

Aerobios grampositivos: *Streptococcus* (Grupos C, F, G), *Streptococcus* del grupo Viridans.

Anaerobios: *Peptostreptococcus* sp., *Clostridium perfringens*, *Bacteroides bivius*.

Aerobios gramnegativos: *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*.

Otros microorganismos: *Ureoplasma urealyticum*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*.

FARMACOCINÉTICA:

En el hombre, después de su administración oral, el antibiótico se absorbe rápidamente y se distribuye ampliamente por todo el organismo. La administración después de una comida abundante reduce la biodisponibilidad del fármaco en un 50%. El pico plasmático se obtiene a las 2-3 horas de la administración. Se liga a proteínas en alrededor de un 20%. La vida media de eliminación es de 2 a 4 días. La Azitromicina

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.N. 14.476

se elimina principalmente sin metabolizar a través de la orina y la bilis, aunque un bajo porcentaje sufre biotransformación hepática por N-demetilación.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos:

Tratamiento de las *exacerbaciones leves a moderadas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis bacteriana aguda, neumonía, faringitis y amigdalitis* (como terapia de segunda elección), e *infecciones de la piel o sus estructuras cutáneas*: se recomienda una dosis de 500 mg/día, en una sola toma, durante 3 días consecutivos.

Como alternativa, la misma dosis total (1,5g) puede ser administrada durante 5 días, administrando 500 mg en una sola dosis el primer día y 250 mg una vez al día los siguientes cuatro días.

Tratamiento de la *enfermedad ulcerosa genital* debido a *Haemophilus ducreyi* (chancroide) y de *uretritis y cervicitis no gonocócica* debida a *Chlamydia trachomatis*: se recomienda una dosis única de un gramo.

Tratamiento de la *uretritis y cervicitis gonocócica* debida a *Neisseria gonorrhoeae*: se recomienda una dosis única de 2 gramos.

La azitromicina puede ser administrada junto con las comidas o lejos de ellas.

Situaciones clínicas particulares:

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia renal. Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.

La farmacocinética de azitromicina en pacientes con insuficiencia hepática no ha sido estudiada.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes hipersensibles a la Azitromicina, a otros macrólidos o a antibióticos ketólidos. Insuficiencia hepática o antecedente de ictericia colestática asociada con el uso de azitromicina.

Asociación con ergotamina y derivados y con cisapride. La asociación con bromocriptina constituye una contraindicación relativa (Véase *Interacciones medicamentosas*).

ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad:

En pacientes tratados con azitromicina se han reportado en raras ocasiones reacciones alérgicas graves, tales como angioedema y anafilaxis, y reacciones dermatológicas, tales como Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se ha observado recurrencia de los síntomas alérgicos, aún luego de la discontinuación del tratamiento. En estos casos se requiere un período más prolongado de observación y tratamiento. En caso de ocurrir una reacción alérgica, se deberá discontinuar el tratamiento e instituir una terapia adecuada.

Hepatotoxicidad:

En pacientes bajo tratamiento con azitromicina se han reportado reacciones adversas tales como deterioro en la función hepática, ictericia colestática, necrosis hepática y falla hepática. Por esta razón el médico debe


Dra. Estela Ferreyra


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

estar atento a la aparición de signos o síntomas hepáticos indicativos, y en ese caso interrumpir inmediatamente el tratamiento

Tratamiento de neumonía:

En el tratamiento de la neumonía sólo se ha demostrado que la Azitromicina es segura y efectiva en la neumonía adquirida en la comunidad, debida a *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Streptococcus pneumoniae*, en pacientes en los que es adecuado el tratamiento oral ambulatorio. Este producto no deberá usarse en pacientes con neumonía que se consideren inadecuados para el tratamiento oral ambulatorio, por presentar enfermedad moderada a severa o por pertenecer a grupos de riesgo tales como: pacientes con fibrosis quística, pacientes con infecciones hospitalarias, pacientes con bacteriemia sospechada o confirmada, pacientes que requieren hospitalización, ancianos o debilitados, o con patologías subyacentes y significativas (incluyendo inmunodeficiencia o asplenia funcional).

Diarrea asociada a Clostridium difficile:

Se ha registrado colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* con casi todos los agentes antibacterianos, la cual puede variar de leve a severa. Después de que se haya establecido este diagnóstico, deberán tomarse medidas terapéuticas. Los casos leves en general responden a la suspensión del antibiótico. Los moderados a severos requieren aporte de líquidos y fluidos, suplemento proteico y un antibacteriano efectivo sobre el agente etiológico mencionado.

PRECAUCIONES

Generales:

Los agentes antimicrobianos usados en altas dosis por cortos períodos de tiempo para tratar la uretritis no gonocócica pueden enmascarar o demorar los síntomas de una sífilis en incubación.

En el tratamiento con otros macrólidos se ha observado un mayor riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsades de pointes debido a una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT. Por lo tanto, administrar con precaución en pacientes con riesgo elevado de repolarización cardíaca prolongada.

En pacientes tratados con azitromicina se han reportado exacerbación de síntomas de miastenia gravis y aparición de síndrome miasténico

La prescripción de azitromicina en ausencia de una infección bacteriana comprobada o frecuentemente sospechada, aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al antibiótico.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia hepática/renal: La azitromicina es metabolizada principalmente por el hígado, en consecuencia debe administrarse con precaución en pacientes con deterioros de la función hepática. Dado que aún no se dispone de información referida al uso de azitromicina en pacientes con función renal disminuida, se recomienda extremar las precauciones en estos pacientes.

Pacientes ancianos: Véase **POSOLÓGIA** y **MODO DE ADMINISTRACIÓN**.

Embarazo y lactancia:


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 44.678

4600



BALIARDA S.A.

Los estudios en animales no han demostrado daños durante la administración de Azitromicina en embarazo, y no hay evidencias de toxicidad fetal o de efectos teratogénicos, no obstante no habiendo estudios bien controlados en mujeres embarazadas la azitromicina sólo debe administrarse durante el embarazo en casos en que se considere imprescindible.

No se sabe si la azitromicina se excreta en la leche humana, por lo tanto debe administrarse durante la lactancia solo cuando no se disponga de una terapéutica adecuada.

Interacciones medicamentosas:

Las interacciones medicamentosas que han sido valoradas específicamente para la azitromicina comprenden:

Nelfinavir: la administración conjunta de azitromicina y nelfinavir en condiciones puede resultar en un incremento en las concentraciones séricas de azitromicina. Por lo tanto, se sugiere un cuidadoso control de los efectos adversos conocidos de azitromicina (elevación de enzimas hepáticas y trastornos auditivos) sin necesidad de realizar un ajuste de dosis.

Antiácidos que contienen aluminio y magnesio: reducen los niveles séricos máximos de azitromicina (velocidad de absorción) pero no el AUC (extensión de la absorción).

Warfarina: El uso simultáneo de macrólidos y warfarina en la práctica clínica ha sido asociado con un aumento del efecto anticoagulante; la azitromicina no afecta la modificación del tiempo de protrombina producida por una dosis única de warfarina, no obstante, se recomienda un cuidadoso control del tiempo de protrombina en pacientes tratados concomitantemente con ambas drogas.

Cuando se administraron dosis terapéuticas de azitromicina en combinación con atorvastatina, carbamazepina, cetirizina, didanosida, indinavir, midazolam, rifabutina, sildenafil, teofilina, triazolam, trimetoprima/sulfametoxazol o zidovudina, se observó un leve efecto en la farmacocinética de éstas drogas.

La administración conjunta de azitromicina con efavirenz o fluconazol, mostró un leve efecto en la farmacocinética de la azitromicina.

Algunas interacciones propias de los macrólidos aún no han sido evaluadas para la azitromicina, y hasta tanto no se disponga de mayores datos de interacción, la administración concomitante con las siguientes drogas debe realizarse con precaución:

Digoxina: la administración conjunta con azitromicina conduce a niveles de digoxina elevados.

Ergotamina o dihidroergotamina: toxicidad aguda producida por el cornezuelo de centeno, caracterizada por vasoespasmio periférico severo y disestesias.

Cisapride: riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsión de puntas, por reducción del metabolismo hepático del Cisapride por el macrólido.

Drogas metabolizadas por el sistema citocromo P 450: aumento de los niveles séricos de terfenadina, ciclosporina, hexobarbital y fenitoína.

REACCIONES ADVERSAS


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

Habitualmente la azitromicina es bien tolerada y los efectos adversos son leves a moderados, y reversibles al discontinuar la droga. En pacientes que reciben esquemas posológicos de dosis múltiples, los efectos adversos más comunes son de tipo gastrointestinal: diarrea (5%), náuseas (3%) y dolor abdominal (3%).

Efectos adversos menos frecuentes ($\leq 1\%$) son:

Gastrointestinales: dispepsia, flatulencias, vómitos, ictericia colestática, melena.

Otros efectos adversos, que se presentaron en menos del 1% de los pacientes, incluyen:

Cardiovasculares: palpitaciones, dolor de pecho.

Genitourinarios: monilia, vaginitis, nefritis.

Sistema nervioso: mareos, cefalea, vértigos, somnolencia.

Alérgicos: rash, prurito, fotosensibilidad, angioedema

Generales: astenia, fatiga.

En pacientes que reciben esquemas de dosis única de 1 g los efectos adversos más comunes fueron de índole gastrointestinal y más frecuentes que los observados en esquemas de dosis múltiples (diarrea (7%), náuseas (5%), dolor abdominal (5%), vómitos (2%), dispepsia (1%) y vaginitis (1%)).

En pacientes que reciben esquemas de dosis única de 2 g los efectos adversos más comunes fueron de índole gastrointestinal: náuseas (18%), diarrea (14%), dolor abdominal (7%), vómitos (7%), vaginitis (2%), dispepsia (1%) y mareos (1%). La mayoría de los estos efectos adversos fueron de carácter leve.

Alteraciones de Laboratorio:

Fueron, en todos los casos, reversibles. Se presentaron, con una frecuencia del 1-2%: aumentos de CPK, GOT, GPT y γ GT; en menos del 1% de los pacientes: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, aumentos de fosfatasa alcalina, bilirrubina, urea, creatinina, glucemia, fosfatemia y LDH.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia en casos de sobredosis de Azitromicina. Los síntomas típicos de sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen náuseas, vómitos, diarrea y trastornos de la audición. No obstante, para tal eventualidad están indicados lavados gástricos y tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital. Posadas (TE. (011) 654-6648 / 658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 962-2247/6666).

PRESENTACIÓN

Envases con 3, 5 y 7 comprimidos recubiertos ranurados.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Conservación: Almacenar en lugar seco, a temperatura entre 5 °C y 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.



Dra. Estela Ferreyra



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

4600



BALIARDA S.A.

Certificado Nro. 48.219

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión:

h

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
E.N. 14.478