República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9880-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Diciembre de 2019

Referencia: EX-2019-68783294-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-68783294-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AZITROMICINA LAFEDAR / AZITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AZITROMICINA 250 mg, CAPSULAS / AZITROMICINA 500 mg y SOLUCIÓN EXTRACORPOREA / AZITROMICINA 200 mg / 5 ml; aprobada por Certificado Nº 47.761.

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 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LAFEDAR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada AZITROMICINA LAFEDAR / AZITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AZITROMICINA 250 mg, CAPSULAS / AZITROMICINA 500 mg y SOLUCIÓN EXTRACORPOREA / AZITROMICINA 200 mg / 5 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2019-96362717-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-96359648-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-96358691-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-96358113-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-96357714-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 47.761, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-68783294-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.12.05 14:42:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.05 14:42:59 -03:00

LAFEDAR

8. Proyecto de Rótulo: envase primario frasco

AZITROMICINA LAFEDAR

AZITROMICINA 200 mg / 5 ml

Suspensión extemporánea

Venta bajo receta Archivada

Envase conteniendo 1 frasco con 10 g de polvo, dosificador graduado y 1 frasco con 10 ml de solución para reconstituir.

Fórmula

Cada 100 g de polvo para reconstituir AZITROMICINA LAFEDAR suspensión extemporánea contiene:

Azitromicina (como dihidrato) 6 g como ingrediente activo. Excipientes: Fosfato tribásico de sodio dodecahidratado, Aspartame, Sabor vainilla, Sabor banana, Carboximetilcelulosa sódica, Sabor cereza, Acesulfame potásico y Azúcar.

Solución para reconstituir AZITROMICINA LAFEDAR suspensión extemporánea contiene:

Ácido cítrico, Benzoato de sodio y Agua purificada.

Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°:47.761

Director Técnico: Gustavo O. Sein, Farmacéutico y Lic. en Cs Farmacéuticas.

Lote Nº

Fecha de vencimiento

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

IF-2019-98862899-APN-DERMAMNMT

LAFEDAR

Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.

Una vez preparada la suspensión se conserva en heladera hasta 7 días.

Elaborado por: LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Ente Ríos.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Sin T.A.C.C.

Este medicamento es libre de gluten.

Este medicamento NO contiene lactosa.

Este medicamento CONTIENE sacarosa.

Este medicamento CONTIENE fenilalanina.

Nota: el mismo proyecto de rótulo será utilizado para envases conteniendo 1 frasco con 20 g de polvo, dosificador graduado y 1 frasco con 20 ml de solución para reconstituir.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-96358691-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-68783294 ROT SUSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.25 12:34:02 -03:00

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.25 12:34:05 -03:00

LAFEDAR

9. PROYECTO DE PROSPECTO

AZITROMICINA LAFEDAR

AZITROMICINA 500 mg
AZITROMICINA 250 mg
AZITROMICINA 200 mg / 5 ml

Comprimidos Recubiertos
Cápsulas
Suspensión Extemporánea

Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

AZITROMICINA LAFEDAR comprimidos recubiertos
Cada comprimido recubierto contiene:

Azitromicina (como dihidrato)	500,00 mg
Celactosa	120,00 mg
Croscarmelosa sódica	15,00 mg
Estearato de magnesio	20,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa / polietilenglicol	14,00 mg
Povidona	8,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa / dióxido de titanio / triacetina	6,00 mg
Antiespumante	0,330 mg
Amarillo ocaso laca	0,160 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	800,00 mg

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR

INDICACIONES

Azitromicina 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.
- Chancroide.

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

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microrganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto, se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Azitromicina.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología, dado que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción, o bien como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina".

(Red WHONET: http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUMAREY
Presidente

LAFEDAR

Sociedades Científicas reconocidas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC: J01FA10.

Propiedades farmacodinámicas

El mecanismo de acción de Azitromicina es inhibir la síntesis proteica en las bacterias combinándose con la subunidad ribosómica 50S, interfiriendo con la translocación de los péptidos.

Se ha demostrado que Azitromicina es activa contra la mayor parte de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *un vitro* como en infecciones clínicas como se describe en "Indicaciones".

Microorganismos aeróbios gram-positivos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactie, Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Azitromicina demuestra resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a eritromicina. La mayoría de las cepas de *Enterococcus faecalis* y estafilococos resistentes a meticlina son resistentes a Azitromicina.

Microorganismos aeróbios gram-negativos: *Haemophilus ducrei*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Otros microorganismos: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*.

La producción de beta-lactamasa no debería tener efecto sobra la actividad de Azitromicina.

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero se desconoce su significado clínico.

Azitromicina exhibe concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) *in vitro* de 0,5 µg/ml o menores contra la mayoría (≥ 90%) de las cepas de estreptococos y CIM de 2,0 µg/ml o menores contra la mayoría (≥ 90%) de las cepas de los microorganismos enumerados. Sin embargo, la seguridad y efectividad de Azitromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estos microorganismos no ha sido establecida en estudios adecuados y bien controlados.

Microorganismos aeróbicos gram-positivos: estreptococos (Grupos C, F, G), estreptococos del grupo Viridans.

Microorganismos aeróbicos gram-negativos: *Bordetella pertussis*, *Legionella*

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

IF-2019-90852999-APN-DERMA#ANMAT

LAFEDAR

pneumophila.

Microorganismos anaeróbicos: especie *Peptococcus*, *Prevotella bivia*.

Otros microorganismos: *Utreaplasma urealyticum*.

Propiedades Farmacocinéticas

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 (Tmax) es de 2-3 horas. La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días.

Las cápsulas duras Azitromicina 250 mg, administradas tras una comida copiosa, pueden ver disminuida su biodisponibilidad en al menos un 50%, por lo que deben administrarse una hora antes o dos horas después de las comidas (ver "Posología y forma de administración" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Distribución

La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable dependiendo de la concentración alcanzada en plasma, oscilando entre un 51% a 0,02 µg/ml y un 7% a 2 µg/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 aun 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

La vida media de eliminación plasmática refleja de cerca la vida media de la depleción del

GUSTAVO A. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

LAFEDAR

tejido de 2 a 4 días. 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. La excreción biliar de azitromicina es la principal ruta de eliminación luego de la administración oral, donde se han encontrado concentraciones muy altas del fármaco sin modificar 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.

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: AUC_{0-120} (8,8 µg·hr/ml versus 11,7 µg·hr/ml), C_{max} (1,0 µg/ml versus 1,6 µg/ml) y CLr (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. En estos pacientes parece que el aclaramiento urinario de azitromicina aumenta, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave (Child Pough clase C).

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

IF-2019-92352999-APN-DGAYAMMAT

LAFEDAR

Datos preclínicos sobre seguridad

En varios tejidos (por ejemplo, ojo, ganglios de la raíz dorsal, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo y/o páncreas) de ratones, ratas y perros se observó fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos), tras dosis múltiples de azitromicina La fosfolipidosis se observó, en la misma medida, en tejidos de ratas y perros neonatales. Este efecto se vio que era reversible al cesar el tratamiento con azitromicina. Se desconoce la trascendencia de las conclusiones para animales y humanos.

Otros estudios preclínicos no pusieron de manifiesto riesgos especiales para el ser humano de acuerdo a los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad sobre la reproducción.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

AZITROMICINA LAFEDAR debe administrarse en una sola dosis al día.

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso y tipo de infección del paciente, de la siguiente manera.

Adultos

La dosis a administrar es de 500 mg al día durante 3 días consecutivos (dosis total de 1500 mg). Como alternativa, la misma dosis total (1500 mg) puede ser administrada durante 5 días, con una dosis de 500mg 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 tomará la siguiente pauta posológica en

GUSTAVO D. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

LAFEDAR

función del peso.

Menos de 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 los 4 días restantes, administrados en una sola dosis diaria.

Entre 15 y 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 los 4 días restantes, administrados en una sola dosis diaria.

Entre 26 y 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 los 4 días restantes, administrados en una sola dosis diaria.

Entre 36 y 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 los 4 días restantes, administrados en una sola dosis diaria.

Más de 45 Kg: Administrar la misma dosis que para los pacientes 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 C_{max}.

AZITROMICINA LAFEDAR en cápsulas o en comprimidos sólo debe administrarse a niños que pesen más de 45 kg. Debe administrarse comprimidos sólo a niños capaces de tragarlos.

Cada 5 ml de suspensión reconstituida hay 200 mg de Azitromicina.

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). Azitromicina debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas").

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

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

LAFEDAR

uso de azitromicina en casos de alteraciones de la función hepática más grave (Child-Pough clase C), ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

Forma de administración

Sólo la formulación de AZITROMICINA LAFEDAR cápsulas por 250 mg, debe ser administrada una hora antes o dos horas después de las comidas. El resto de las formulaciones no interacciona con alimentos, ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacocinéticas".

- Cápsulas y comprimidos: deben ser ingeridos enteros con agua.
- Polvo para suspensión oral: El polvo para suspensión puede superar la señal de nivel marcada en el frasco. Este hecho es normal y se debe a la densidad específica del preparado. Invierta el frasco y agítelo suavemente hasta que todo el polvo se mueva libremente. Abra el frasco presionando sobre el tapón con fuerza y girándolo al mismo tiempo. Agregue la solución para reconstituir, completamente dentro del frasco que contiene la mezcla de polvo, tape el frasco correctamente y agite enérgicamente hasta conseguir una suspensión homogénea. Agite muy bien cada vez que se utilice. El nivel de la suspensión recientemente preparada quedará en la marca de enrase de la etiqueta. Cada 5 ml de suspensión reconstituida hay 200 mg de Azitromicina.

CONTRAINDICACIONES

AZITROMICINA LAFEDAR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina o a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación, así como a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

- Utilice antibióticos solamente con la prescripción de un médico u odontólogo.
- No se automedique ni ofrezca antibióticos a otras personas.
- Cumpla el tratamiento según lo indicado, respetando la dosis, horarios de la toma y tiempo de tratamiento. No prolongue ni interrumpa el tratamiento, salvo que se lo indique el profesional.
- No utilice antibióticos que le hayan sobrado o que le hayan sobrado a otros.
- Lávese frecuentemente las manos con agua y jabón.
- Mantenga su calendario de vacunación al día.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. CAMAREY
Presidente

IF-2019-92652999-APN-DERMAANMAT

LAFEDAR

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales) y reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). 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 (ver "Reacciones adversas"). 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 deben administrarse 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 *Clostidrium 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, dado 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.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

IF-2019-98658999-APN-DNPM#ANMAT

LAFEDAR

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 (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Durante el tratamiento con otros macrólidos, se ha observado una prolongación de la repolarización cardiaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardiaca y torsade de pointes. No puede descartarse un efecto similar para azitromicina en pacientes con mayor riesgo de sufrir prolongación de la repolarización cardiaca (ver "Reacciones adversas"), por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a pacientes con prolongación de intervalo QT documentada o congénita, o que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA y III, cisaprida y terfenadina. También deberá ponerse especial cuidado en pacientes con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia y en aquellos con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca 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 (ver "Reacciones adversas").

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

Advertencia sobre excipientes

AZITROMICINA LAFEDAR comprimidos y AZITROMICINA LAFEDAR cápsulas contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

AZITROMICINA LAFEDAR suspensión extemporánea contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

AZITROMICINA LAFEDAR suspensión extemporánea contiene fenilalanina. Los pacientes con fenilcetonuria no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiácidos

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO R. GUIMAREY
Presidente

IF-2019-90868999-APN-DGAMAMAT

LAFEDAR

En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. Aquellos pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos, no deben tomar dichos fármacos de manera simultánea.

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 en 6 sujetos HIV positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

Digoxina y colchicina

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina, debe considerarse la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas de digoxina. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

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 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 cardiaca y

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO FAIMMAT
Presidente

IF-2019-98858999-APN-DERAMAMAT

LAFEDAR

torsade de pointes (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. No parece que haya interacciones farmacocinéticas como las observadas para la eritromicina y otros macrólidos. 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 (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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 (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa).

Carbamazepina

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante.

Cimetidina

En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada dos horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

En un estudio farmacocinético de interacción, 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. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

LAFEDAR

de protrombina.

Ciclosporina

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC_{0-5} de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con éstos.

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.

Fluconazol

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

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

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de

GUSTAVO E. PERIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. 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 (ver "Reacciones adversas").

Sildenafilo

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

Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

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

En 14 voluntarios sanos, 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.

Trimetoprim-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprim-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 trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron

GUSTAVO R. PEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

LAFEDAR

similares a las observadas en otros estudios.

Fertilidad, 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. Dado que muchos medicamentos son secretados en leche materna, la azitromicina no debe usarse en el tratamiento de mujeres en período de lactancia, a no ser que el médico considere que el beneficio justifique el riesgo potencial para el niño.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen evidencias de que AZITROMICINA LAFEDAR 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 este medicamento.

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

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

IF-2019-98858999-APN-DNPM#ANMAT

LAFEDAR

graves como angioedema e ictericia colestática se registraron de forma excepcional.

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 (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100), Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Muy raros (< 1/10.000) y No conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO GERMANI
Presidente

LAFEDAR

Vértigo: Rara.

Trastornos cardiacos

Palpitaciones: Poco frecuente.

Torsade de pointes, arritmia, incluyendo taquicardia ventricular: No conocida.

Trastornos vasculares

Hipotensión: No conocida.

Trastornos gastrointestinales

Diarrea, dolor abdominal, nausea, 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.

Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA): Rara.

Necrolisis 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 linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre: Frecuente.

Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

LAFEDAR

sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre: Poco frecuente.

QT prolongado en el electrocardiograma: No conocida.

*que raramente pudiera resultar mortal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su administración. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

No hay datos acerca de los efectos de la diálisis para la eliminación de azitromicina. 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 concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 ó (011) 4962-2247
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330-160

PRESENTACIONES

AZITROMICINA LAFEDAR comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 3, 6, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivo.

AZITROMICINA LAFEDAR cápsulas: Envases conteniendo 4, 6, 500 y 1000 cápsulas, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivo.

AZITROMICINA LAFEDAR suspensión extemporánea: Envases conteniendo frasco con 10 g de polvo, dosificador graduado y frasco con 10 ml de solución para reconstituir. O envases conteniendo frasco con 20 g de polvo, dosificador graduado y frasco con 20 ml

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico Esp. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO O. GUMAREY
Presidente

IF-2019-92652999-APN-DGAMAANMAT

LAFEDAR

de solución para reconstituir.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

AZITROMICINA LAFEDAR comprimidos recubiertos: Conservar en lugar fresco, preferentemente entre 15 y 30ºC.

AZITROMICINA LAFEDAR cápsulas: Conservar en lugar fresco.

AZITROMICINA LAFEDAR suspensión extemporánea: Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.

Una vez preparada la suspensión se conserva en heladera hasta 7 días.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°:47.761

Director Técnico: Gustavo O. Sein, Farmacéutico y Lic. en Cs Farmacéuticas.

Sin T.A.C.C.

AZITROMICINA LAFEDAR es libre de gluten.

AZITROMICINA LAFEDAR comprimidos CONTIENE lactosa.

AZITROMICINA LAFEDAR cápsulas CONTIENE lactosa.

AZITROMICINA LAFEDAR suspensión extemporánea NO contiene lactosa.

AZITROMICINA LAFEDAR suspensión extemporánea CONTIENE sacarosa.

AZITROMICINA LAFEDAR suspensión extemporánea CONTIENE fenilalanina.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

IF-2019-92652999-APN-DFAMA#ANMAT

LAFEDAR

Elaborado por: LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Ente Ríos.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-96358113-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-68783294 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.25 12:33:12 -03:00

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.25 12:33:16 -03:00