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

DISPOSICIÓN Nº 4468

BUENOS AIRES, 31 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010718-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto NAXOCINA / AZITROMICINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 250 mg, 500 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 500 mg; SUSPENSIÓN ORAL EXTEMPORÁNEA, 0,600 g; 0,900 g; 1,200 g, autorizado por el Certificado Nº 42.464.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 126 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 4468

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 49 a 84, desglosando de fojas 49 a 60, para la Especialidad Medicinal denominada NAXOCINA / AZITROMICINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 250 mg, 500 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 500 mg; SUSPENSIÓN ORAL EXTEMPORÁNEA, 0,600 g; 0,900 g; 1,200 g, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.464 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-010718-12-1

DISPOSICIÓN Nº 4468

nc

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

PROYECTO DE PROSPECTO

NAXOCINA®
AZITROMICINA
Cápsulas - Suspensión oral extemporánea – Comprimidos recubiertos

Industria Argentina | Venta Bajo Receta Archivada

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

COMPOSICION
Cada cápsula de **NAXOCINA®** 250 mg contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 250,0 mg. Excipientes: Almidón de maíz 10,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 3,0 mg; Estearato de magnesio 19,5 mg; Lauril sulfato de sodio 3,5 mg; Lactosa 59,0 mg.

Cada cápsula de **NAXOCINA®** 500 mg contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 500,0 mg. Excipientes: Almidón de maíz 20,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 6,0 mg; Estearato de magnesio 39,0 mg; Lauril sulfato de sodio 7,0 mg; Lactosa 118,0 mg.

Cada comprimido recubierto de **NAXOCINA®** 500 mg contiene:
Azitromicina 500,0 mg; Excipientes: Aceite vegetal hidrogenado Tipo I 41,0 mg; Celulosa microcristalina silificada 240,00 mg; Povidona K-30 5,00 mg; Croscarmelosa sódica 7,00 mg; Estearato de magnesio 7,00 mg; Opadry® Y-1R-7000 26,70 mg; Colorante rojo punzó 4R 3,60 mg; Polietilenglicol 6000 1,80 mg.

Cada envase de **NAXOCINA®** de 7,50 g de polvo para preparar 15,0 ml de suspensión oral contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 0,600 g. Excipientes: Carboximetilcelulosa sódica 0,042 g; Anhídrido silícico coloidal 0,068 g; Amarillo ocaso 0,490 mg; Sabor banana 0,024 g; Sabor ananá 0,021 g; Metilparabeno sódico 0,017 g; Azúcar c.s.p. 7,500 g.

Cada envase de **NAXOCINA®** de 11,25 g de polvo para preparar 22,5 ml de suspensión oral contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 0,900 g. Excipientes: Carboximetilcelulosa sódica 0,063 g; Anhidrido silícico coloidal 0,103 g; Amarillo ocaso 0,730 mg; Sabor banana 0,036 g; Sabor ananá 0,031 g; Metilparabeno sódico 0,026 g; Azúcar c.s.p. 11,250 g.

Cada envase de **NAXOCINA®** de 15,00 g de polvo para preparar 30 ml de suspensión oral contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 1,200 g. Excipientes: Carboximetilcelulosa sódica 0,084 g; Anhidrido silícico coloidal 0,136 g; Amarillo ocaso 0,980 mg; Sabor banana 0,048 g; Sabor ananá 0,042 g; Metilparabeno sódico 0,034 g; Azúcar c.s.p. 15,000 g.

ACCIÓN TERAPEUTICA
Código ATC: J01FA10
Antibacteriano de uso sistémico.

INDICACIONES

NAXOCINA® está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones cuya causa conocida o probable es debida a uno o más microorganismos susceptibles (ver Propiedades farmacodinámicas):

- bronquitis
- neumonía de la comunidad
- sinusitis
- faringitis/amigdalitis (ver Advertencias y Precauciones acerca de las infecciones estreptocócicas)
- otitis media
- infecciones cutáneas y de tejidos blandos
- infecciones no complicadas causadas por *Chlamydia trachomatis.*

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Modo de acción

NAXOCINA® es un antibiótico macrólido que pertenece al grupo de los azálidos. La molécula se construye por la adición de un átomo de nitrógeno al anillo lactona de la eritromicina A. El nombre químico de la azitromicina es 9-desoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Su peso molecular es de 749,0. El mecanismo de acción de la azitromicina se basa en la supresión de la síntesis proteica bacteriana mediante la unión a la subunidad ribosómica 50s y la inhibición de la translocación peptídica.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a la azitromicina puede ser inherente o adquirida. Existen tres mecanismos principales de resistencia bacteriana: alteración en el sitio blanco, alteración en el transporte del antibiótico y modificación del antibiótico.

Existe una resistencia cruzada completa entre *Streptococcus pneumoniae,* estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo S. *aureus* resistentes a meticilina (SARM), con eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas.

Puntos críticos

Los puntos críticos de la susceptibilidad de la azitromicina para patógenos bacterianos son:

NCCLS: Susceptible ≤ 2mg/l; resistente ≥ 8mg/l

• *Haemophilus* spp.: susceptible ≤ 4mg/l

• *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes:* Susceptible ≤ 0,5 mg/l; resistente ≥ 2 mg/l

Susceptibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográfica y temporalmente para ciertas especies y es preferible la información local sobre la resistencia, especialmente cuando se tratan infecciones severas. Según sea necesario, cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad de un agente en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable, se recomienda consultar con un especialista.

Tabla: Espectro antibacteriano de la azitromicina

Especies frecuentemente susceptibles

Microorganismos aeróbicos Gram-positivos

Staphylococcus aureus
Susceptibles a meticilina

Streptococcus pneumoniae

FOLIO 51 MESA DE ENTRADAS

Susceptibles a penicilina

Streptococcus pyogenes **(Grupo A)**

Microorganismos aeróbicos Gram-negativos

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Microorganismos anaeróbicos

Clostridium perfringens

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Porphyromonas spp.

Otros microorganismos

Chlamydia trachomatis

Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema

Microorganismos aeróbicos Gram-positivos

Streptococcus pneumoniae
Intermedia a penicilina
Resistente a penicilina

Organismos con resistencia inherente

Microorganismos aeróbicos Gram-positivos

Enterococcus faecalis

Estafilococos **SARM, SERM***

Microorganismos anaeróbicos

Grupo Bacteroides fragilis

* Los estafilococos resistentes a meticilina tienen una prevalencia muy alta de resistencia adquirida a los macrólidos y se muestran aquí porque rara vez son susceptibles a azitromicina.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad después de la administración oral es aproximadamente del 37%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2-3 horas después de tomar el producto medicinal.

Distribución

La azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente en todo el organismo. En estudios farmacocinéticos se demostró que las concentraciones de azitromicina medidas en los tejidos son notablemente superiores (tanto como 50 veces) a las medidas en el plasma, lo cual indica que el agente se une firmemente a los tejidos.

La unión a proteínas séricas varía de acuerdo a la concentración plasmática y varía desde el 12% a 0,5 microgramos/ml hasta el 52% a 0,05 microgramos de azitromicina/ml de suero. Se calcula que el volumen de distribución medio en estado de equilibrio (VVss) es de 31,1 l/kg.

M FP

Eliminación
La vida media de eliminación plasmática terminal refleja estrechamente una vida media de eliminación de los tejidos de 2-4 días.
Aproximadamente el 12% de una dosis de azitromicina administrada por vía intravenosa se excreta sin modificaciones en la orina dentro de los tres días siguientes. Se han encontrado concentraciones particularmente elevadas de azitromicina sin modificar en la bilis humana. También se detectaron en la bilis diez metabolitos, los cuales se forman a través de N- y O-desmetilación, hidroxilación de los anillos desosamina y aglicona y división del conjugado cladinosa. La comparación de los resultados de cromatografía líquida y de los análisis microbiológicos demostró que los metabolitos de la azitromicina no son microbiológicamente activos.
En estudios animales se encontraron concentraciones elevadas de azitromicina en los fagocitos. También se determinó que durante la fagocitosis activa se liberan mayores concentraciones de azitromicina desde los fagocitos inactivos. En modelos animales, esto se traduce en la llegada de altas concentraciones de azitromicina al sitio de infección.
Datos pre-clínicos de seguridad
En diversos tejidos (por ej., ojos, ganglios de la raíz dorsal, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo y/o páncreas) de ratones, ratas y perros que recibieron dosis múltiples de azitromicina se observó fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos). Un grado similar de fosfolipidosis se observó en los tejidos neonatales de ratas y perros. Se demostró que este efecto es reversible tras la interrupción del tratamiento con azitromicina. No se conoce la relevancia de este hallazgo para los animales y para los seres humanos.
Potencial carcinogénico:
No se llevaron a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico, ya que el fármaco está indicado sólo para el tratamiento a corto plazo y no hubo signos que indicaran actividad carcinogénica.
Potencial mutagénico:
En modelos experimentales *in vivo* e *in vitro* no hubo ninguna evidencia de mutaciones genéticas o cromosómicas potenciales.
Toxicidad reproductiva:
En estudios animales en ratones y ratas para evaluar los efectos embriotóxicos de la sustancia no se observaron efectos teratogénicos. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día causaron un leve retraso de la osificación fetal y del aumento de peso materno. En estudios peri y posnatales en ratas se observó un leve retraso luego del tratamiento con 50 mg/kg/día o más de azitromicina.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Modo de administración:
NAXOCINA® debe administrarse como dosis única diaria. Al igual que muchos otros antibióticos, **NAXOCINA®** cápsulas y comprimidos recubiertos deben tomarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. **NAXOCINA®** suspensión puede tomarse con las comidas.
Niños que pesan más de 45 kg y adultos, incluyendo pacientes ancianos:
La dosis total de azitromicina es 1500 mg, que deben administrarse durante tres días (500 mg una vez al día).
En infecciones genitales no complicadas causadas por *Chlamydia trachomatis*, la dosis es de 1000 mg como dosis diaria única oral.

Niños que pesan menos de 45 kg: Las cápsulas y los comprimidos recubiertos de **NAXOCINA®** no son adecuadas para niños que pesan menos de 45 kg. En niños de menos de 45 kg debe usarse **NAXOCINA®** suspensión.
No se dispone de información sobre niños menores a los 6 meses de edad.
La dosis en niños es de 10mg/kg como dosis única diaria durante 3 días.
Insuficiencia renal:
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG de 10 - 80 ml/min). La azitromicina debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (TFG < 10 ml/min) (ver Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas).
Insuficiencia hepática:
Como la azitromicina se metaboliza en el hígado y se excreta con la bilis, este medicamento no debe administrarse a pacientes que padecen una enfermedad hepática severa. No se han realizado estudios acerca del tratamiento de estos pacientes con azitromicina (ver Advertencias y precauciones).

CONTRAINDICACIONES
NAXOCINA® está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la azitromicina o a cualquier antibiótico macrólido o cetólido, eritromicina o a cualquiera de sus excipientes de la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, se ha reportado raramente reacciones alérgicas serias, incluyendo edema angioneurótico y anafilaxia (rara vez fatal). Algunas de estas reacciones con azitromicina causaron síntomas recurrentes y requirieron un periodo prolongado de observación y tratamiento.
Como el hígado es la principal vía de eliminación de la azitromicina, debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática significativa. Con azitromicina se han reportado casos de hepatitis fulminantes posiblemente causantes de insuficiencia hepática potencialmente fatal (ver Reacciones Adversas). Es posible que algunos pacientes tuvieran una enfermedad hepática preexistente o hubieran tomado otros productos medicinales hepatotóxicos.
En caso de aparecer signos y síntomas de disfunción hepática tales como astenia de rápida instalación asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática, deben realizarse de inmediato análisis/investigaciones sobre la función hepática. La administración de azitromicina debe interrumpirse si se desarrolla disfunción hepática.
En pacientes que reciben derivados del ergot, la administración concomitante con algunos antibióticos macrólidos ha precipitado ergotismo. No se dispone de datos sobre la posibilidad de interacción entre el ergot y la azitromicina. Sin embargo, dada la posibilidad teórica de ergotismo, la azitromicina y los derivados del ergot no deben administrarse conjuntamente.
Durante el tratamiento con otros macrólidos se ha observado prolongación de la repolarización cardiaca y del intervalo QT, lo que supone un riesgo de desarrollar arritmia cardiaca y torsión de punta. En pacientes con riesgo elevado de repolarización cardiaca prolongada no puede descartarse por completo un efecto similar con la azitromicina (ver Reacciones Adversas); por lo tanto deben tomarse precauciones al tratar pacientes:
• Con prolongación del QT congénita o documentada
• Con tratamiento actual con otras sustancias activas conocidas por prolongar el intervalo QT tales como los antiarrítmicos de clase Ia y III, cisapride y terfernadina

• Con trastornos electrolíticos, especialmente en el caso de hipopotasemia e hipomagnesemia
• Con bradicardia, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca severa clínicamente significativas.
Como con cualquier preparación con antibióticos, se recomienda controlar la aparición de signos de sobreinfección con organismos que no son susceptibles como los hongos.
Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya severidad puede variar desde una diarrea leve a una colitis fatal. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas A y B contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina producen un aumento de la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y requerir potencialmente una colectomía. Por lo tanto, en los pacientes que presentan diarrea durante o luego de la administración de cualquier antibiótico debe tenerse en cuenta la DACD. Es necesario realizar una historia clínica cuidadosa, ya que se han reportado casos de DACD que ocurrieron más de dos meses después de la administración del agente antibacteriano. Debe considerarse la suspensión de la terapia con azitromicina y administrar un tratamiento específico para *C. difficile*.
Infecciones estreptocócicas: La penicilina es generalmente el primer tratamiento de elección para el tratamiento de la faringitis/amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes* y también como profilaxis de la fiebre reumática aguda. La azitromicina es generalmente efectiva contra los estreptococos de la faringe, pero no se dispone de datos que demuestren la eficacia de la azitromicina en la prevención de la fiebre reumática aguda.
Uso en insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal severa (TFG <10 ml/min) se observó un incremento del 33% en la exposición sistémica a la azitromicina (ver Propiedades farmacocinéticas).
En pacientes que reciben terapia con azitromicina se han reportado exacerbaciones de los síntomas de miastenia gravis y nuevo desarrollo de síndrome miasténico (ver Reacciones Adversas).
No se ha establecido su seguridad y eficacia para la prevención o tratamiento del complejo mycobacterium avium (CMA).
Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.
Precaución en pacientes diabéticos: La suspensión reconstituida contiene azúcar.
Debido al contenido de azúcar y lactosa en la solución oral extemporánea y en las cápsulas, estos productos medicinales no están indicado en personas con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa), malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Antiácidos: En un estudio farmacocinético que investigó los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina no se observó ningún efecto en la biodisponibilidad general, si bien las concentraciones séricas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. Los pacientes que reciben a la vez azitromicina y antiácidos no deben tomarlos en forma simultánea.
Cetirizina: En voluntarios sanos, la administración concomitante de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg en estado de equilibrio no produjo ninguna interacción farmacocinética ni cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina (Didesoxiinosina): La administración concomitante de 1200 mg/día de azitromicina con 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos con serología positiva para el VIH no pareció afectar la farmacocinética en estado de equilibrio de la didanosina en comparación con el placebo.
Digoxina: Se ha reportado que algunos de los antibióticos macrólidos afectan el metabolismo microbiano intestinal de la digoxina en algunos pacientes. En los pacientes que reciben azitromicina, un antibiótico azálido relacionado, y digoxina en forma concomitante debe tenerse en cuenta la posibilidad de un aumento de los niveles de digoxina.
Zidovudina: Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron escasos efectos sobre la farmacocinética plasmática o la excreción urinaria de zidovudina o su metabolito glucuronizado. Sin embargo, la administración de azitromicina incrementó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en las células mononucleares de sangre periférica. La significancia clínica de este hallazgo no es clara pero puede ser beneficioso para los pacientes.
La azitromicina no interactúa en forma significativa con el sistema hepático del citocromo P450. Se cree que no sufre las interacciones medicamentosas farmacocinéticas como las observadas con la eritromicina y otros macrólidos. La inducción hepática del citocromo P450 o su inactivación a través del complejo citocromo-metabolito no ocurren con azitromicina.
Derivados del ergot: Debido a la posibilidad teórica de ergotismo, no se recomienda el uso concomitante de azitromicina y derivados del ergot (ver Advertencias y precauciones).
Se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes fármacos conocidos por sobrellevar un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450.
Atorvastatina: La administración concomitante de atorvastatina (10 mg por día) y azitromicina (500 mg por día) no afectó las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (según un ensayo de inhibición de la reductasa de la HMG CoA).
Carbamacepina: En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos no se observó ningún efecto significativo en los niveles plasmáticos de carbamacepina o de su metabolito activo en pacientes que recibían azitromicina en forma concomitante.
Cimetidina: En un estudio farmacocinético que investigó los efectos de una dosis única de cimetidina administrada 2 horas antes de la azitromicina sobre la farmacocinética de la azitromicina no se observó ninguna alteración en la misma.
Anticoagulantes orales cumarínicos: En un estudio de interacción farmacocinética, la azitromicina no afectó el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina administrada a voluntarios sanos. Hubo reportes recibidos durante el periodo poscomercialización de una potenciación de la anticoagulación luego de la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales cumarínicos. Aunque no se estableció una relación causal, debe tenerse en cuenta la frecuencia del monitoreo del tiempo de protrombina cuando se usa azitromicina en pacientes que reciben anticoagulantes orales cumarínicos.
Ciclosporina: En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos que recibieron una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina durante 3 días y luego recibieron una dosis oral única de 10 mg/kg de ciclosporina, se determinó que la C_{max} y el ABC_{0-5} resultantes fueron significativamente elevados (un 24% y 21% respectivamente), si bien no se observaron cambios significativos en el $ABC_{0-\infty}$. Por consiguiente, deben tomarse precauciones antes de considerar la administración concomitante de estos fármacos. Si es necesario administrar estos

FOLIO 56 MESA DE ENTRADAS

fármacos en forma conjunta, deben monitorearse los niveles de ciclosporina y ajustar la dosis como corresponda.
Efavirenz: La administración concomitante de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg de efavirenz por día durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.
Fluconazol: La administración concomitante de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no afectó la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la vida media de azitromicina no se modificaron por la administración concomitante de fluconazol, si bien se observó una disminución clínicamente significativa de la C_{max} (18%) de azitromicina.
Indinavir: La administración concomitante de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo ningún efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética del indinavir administrado en dosis de 800 mg tres veces al día durante 5 días.
Metilprednisolona: En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, la azitromicina no tuvo ningún efecto significativo en la farmacocinética de la metilprednisolona.
Midazolam: En voluntarios sanos, la administración concomitante de azitromicina 500 mg/día durante 3 días no produjo cambios clínicamente significativos en la farmacocinética y farmacodinámica de una dosis única de 15 mg de midazolam.
Nelfinavir: La administración concomitante de azitromicina (1200 mg) y nelfinavir en estado de equilibrio (750 mg tres veces al día) produjo concentraciones elevadas de azitromicina. No se observaron efectos adversos clínicamente significativos y no es necesario ajustar la dosis.
Rifabutina: La administración concomitante de azitromicina y rifabutina no afectó las concentraciones séricas de ninguno de los fármacos.
En pacientes que recibían tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina se observó neutropenia. Aunque la neutropenia se ha asociado al uso de rifabutina, no se ha establecido una relación causal de la combinación con azitromicina (ver Reacciones Adversas).
Sildenafil: En hombres voluntarios sanos normales no hubo evidencia de ningún efecto de la azitromicina (500 mg por día durante 3 días) sobre el ABC y la C_{max} del sildenafil o de su principal metabolito circulante.
Terfenadina: Los estudios farmacocinéticos no reportaron evidencias de interacción entre la azitromicina y la terfenadina. Se reportaron raros casos donde no se pudo descartar por completo la posibilidad de tal interacción; sin embargo no hubo evidencias específicas de que tal interacción hubiera ocurrido.
Teofilina: No hay evidencias de interacción farmacocinética clínicamente significativa al administrar azitromicina concomitantemente con teofilina en voluntarios sanos.
Triazolam: En 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de azitromicina 500 mg el Día 1 y 250 mg el Día 2 con 0,125 mg de triazolam el Día 2 no tuvo efectos significativos en ninguna de las variables farmacocinéticas del triazolam comparado con triazolam y placebo.
Trimetoprima/sulfametoxazol: La administración concomitante durante 7 días de trimetoprima/ sulfametoxazol de potencia doble (160 mg/800 mg) con azitromicina 1200 mg el Día 7 no tuvo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o excreción urinaria de la trimetoprima ni del sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

Embarazo y Lactancia

Los estudios de reproducción animal se realizaron con dosis hasta alcanzar concentraciones de dosis maternas moderadamente tóxicas. En estos estudios no

se hallaron evidencias de daño fetal causado por la azitromicina. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, azitromicina sólo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.
No se dispone de datos sobre secreción en la leche materna. Como muchos fármacos se excretan en la leche humana, no debe usarse azitromicina en el tratamiento de mujeres durante la lactancia a menos que el médico considere que los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el lactante.
Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas
No existen evidencias que sugieran que **NAXOCINA®** puede tener efectos sobre la capacidad de un paciente para conducir o usar maquinarias.

REACCCIONES ADVERSAS
NAXOCINA® es bien tolerado y tiene una incidencia baja de efectos colaterales.
La sección a continuación enumera las reacciones adversas identificadas a través de la experiencia durante los ensayos clínicos y durante la vigilancia poscomercialización clasificados por sistema orgánico y frecuencia. Las reacciones adversas identificadas a través de la experiencia poscomercialización se muestran en itálicas.
Los grupos de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); Infrecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); Muy Raros (<1/10.000) y Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden de seriedad decreciente.
Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con la azitromicina basado en la experiencia en ensayos clínicos y en la vigilancia poscomercialización:
Infecciones e infestaciones
Infrecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Candidiasis, candidiasis oral, infección vaginal
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Colitis pseudomembranosa (ver Adv. y Precauciones)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático
Infrecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Leucopenia, neutropenia
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Trombocitopenia, anemia hemolítica
Trastornos del sistema Inmune
Infrecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Angioedema, hipersensibilidad
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Reacción anafiláctica (ver Adv. y Precauciones)
Trastornos metabólicos y nutricionales
Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)
Anorexia
Trastornos psiquiátricos
Infrecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Nerviosismo
Raros (> 1/10.000 a < 1/1.000)
Agitación
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)

Agresión, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)
Mareos, cefalea, parestesias, disgeusia
Infrecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Hipoestesia, somnolencia, insomnio
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Síncope, convulsiones, hiperactividad psicomotriz, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (ver Sección 4.4)
Trastornos oculares
Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)
Alteraciones visuales
Trastornos auditivos y laberínticos
Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)
Sordera
Infrecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Alteraciones auditivas, tinnitus
Raros (> 1/10.000 a < 1/1.000)
Vértigo
Trastornos cardiacos
Infrecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Palpitaciones
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Torsión de la punta (ver Adv. y Precauciones), *arritmia* (ver Adv. y Precauciones) incluyendo *taquicardia ventricular*
Trastornos vasculares
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Hipotensión
Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencias
Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)
Vómitos, dispepsia
Infrecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Gastritis, constipación
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Pancreatitis, descoloración de la lengua
Trastornos hepatobiliares
Infrecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Hepatitis
Raros (> 1/10.000 a < 1/1.000)
Función hepática anormal
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Insuficiencia hepática (ver Adv. y Precauciones), que raramente causó la muerte, *hepatitis fulminante, necrosis hepática, ictericia colestática*
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo
Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)
Prurito y erupción
Infrecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Síndrome de Stevens-Johnson, reacción de fotosensibilidad, urticaria
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

A.N.M.A.T. FOLIO 58 MESA DE ENTRADAS

4468

Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)
Artralgia
Trastornos renales y urinarios
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración
Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)
Fatiga
Infrecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Dolor torácico, edema, malestar, astenia
Investigaciones
Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)
Disminución del recuento de linfocitos, aumento del recuento de eosinófilos, disminución del bicarbonato sanguíneo
Infrecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de urea sanguínea, aumento de creatinina sanguínea, potasio sanguíneo anormal
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
QT prolongado en el electrocardiograma (ver Adv. y Precauciones)

SOBREDOSIS
Los eventos adversos experimentados con dosis superiores a las recomendadas fueron similares a los observados con dosis normales. Los síntomas típicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida reversible de la audición, náuseas severas, vómitos y diarrea. En caso de sobredosis, está indicado administrar carbón medicinal y tratamiento sintomático general y medidas de soporte según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:
Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION
Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.
La suspensión oral reconstituida es estable durante 7 días, conservada en heladera (4° - 10°C).

PRESENTACIONES
NAXOCINA® cápsulas 250 mg: Envases conteniendo: 2, 4, 5, 6 y 12 cápsulas.
NAXOCINA® cápsulas 500 mg: Envases conteniendo: 2, 3, 4, 5, 6 y 12 cápsulas.
NAXOCINA® comprimidos recubiertos 500 mg: Envases conteniendo: 3, 4, 5 y 6 comprimidos recubiertos.
NAXOCINA® suspensión oral extemporánea: Envases conteniendo: 7,5 g, 11,25 g y 15 g para reconstituir a 15 ml, 22,5 ml y 30 ml respectivamente.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 42.464

4468

AstraZeneca S.A., Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800 333 1247
Directora Técnica: Nélida De Benedetti– Farmacéutica.
Elaborado en: Cápsulas y comprimidos recubiertos: Av. Int. Tomkinson 2054 - Beccar, Buenos Aires.
Suspensión oral extemporánea: Argerich 536 - Haedo, Buenos Aires.

Fecha de revisión: Junio 2012
Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK: 05/2011 www.medicines.org.uk/emc/medicine/1477/SPC