



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-66645704-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-66645704-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOYLE / AZITROMICINA (COMO AZITROMICINA DIHIDRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AZITROMICINA (COMO AZITROMICINA DIHIDRATO) 500 mg y 600 mg; aprobada por Certificado N° 47.630.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DOYLE / AZITROMICINA (COMO AZITROMICINA DIHIDRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / AZITROMICINA (COMO AZITROMICINA DIHIDRATO) 500 mg y 600 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-70528783-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-70529005-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.630, 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 prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-66645704-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.07.14 00:08:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.14 00:08:33 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

DOYLE®
AZITROMICINA
500 mg - 600 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

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

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es AZITROMICINA y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar AZITROMICINA.
- 3- ¿Cómo tomar AZITROMICINA?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES AZITROMICINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

AZITROMICINA pertenece a un grupo de antibióticos denominados antibióticos macrólidos. Elimina bacterias causantes de infecciones.

Se utiliza para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias en diferentes partes del cuerpo, en adultos y en niños con un peso superior a 45 kg.

Se utiliza para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infecciones de garganta, amígdalas, oídos o senos paranasales.
- Bronquitis y neumonía (de gravedad leve a moderada).
- Infecciones de piel y tejidos blandos (de gravedad leve a moderada).

- Infecciones de la uretra (uretritis) o del cuello del útero (cervicitis).
- Infecciones de transmisión sexual (cancroide).

Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas y no sirven para tratar infecciones víricas como la gripe o el resfrío.

Es importante que siga las instrucciones relativas a las dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento indicadas por su médico.

No guarde ni reutilice este medicamento. Si una vez finalizado el tratamiento le sobre antibiótico, devuélvalo a la farmacia para su correcta eliminación. No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni la basura.

2- ANTES DE TOMAR AZITROMICINA:

No tome AZITROMICINA:

- Si es alérgico (hipersensible) a AZITROMICINA, a eritromicina, a otro antibiótico macrólido o ketólido o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Tenga especial cuidado:

- Durante el tratamiento con AZITROMICINA pueden aparecer reacciones de tipo alérgico (picazón, enrojecimiento, erupción de la piel, hinchazón o dificultad al respirar o una reacción alérgica al medicamento caracterizada por aumentar los glóbulos blancos en sangre y síntomas generalizados) que podrían ser graves. Informe a su médico quien puede decidir interrumpir el tratamiento e instaurar el tratamiento adecuado.
- Si padece problemas hepáticos o durante el tratamiento su piel y/o el blanco de sus ojos se vuelven de color amarillento, coméntelo con su médico para que le confirme si debe interrumpir el tratamiento o si tiene que realizarle pruebas de la función hepática.
- Si está en tratamiento con derivados ergotamínicos (utilizados para tratar la migraña), informe a su médico ya que el tratamiento conjunto con azitromicina puede producir una reacción adversa denominada ergotismo.

- Durante el tratamiento con este medicamento existe la posibilidad de que se produzca una sobreinfección por gérmenes resistentes, incluidos los hongos. En este caso, informe a su médico.
- Durante o después del tratamiento con AZITROMICINA, pueden aparecer síntomas que sugieran colitis (diarrea) asociada a antibióticos. Si es así, el tratamiento debe suspenderse y su médico le pondrá el tratamiento que considere más adecuado.
- Si padece alguna alteración grave de la función de los riñones, adviértaselo a su médico.
- Si padece alteraciones del ritmo de los latidos del corazón (arritmias) o factores que le predispongan a padecerlas (ciertas enfermedades del corazón, alteraciones del nivel de electrolitos en la sangre o ciertos medicamentos) informe a su médico, ya que este medicamento puede contribuir a agravar o desencadenar estas alteraciones.
- Si padece una enfermedad llamada miastenia gravis o si aparece debilidad y fatiga muscular durante el tratamiento, informe a su médico, ya que AZITROMICINA puede desencadenar o agravar los síntomas de esta enfermedad.
- 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 les hayan sobrado a otros.
- Lávese frecuentemente las manos con agua y con jabón

Tenga en cuenta que:

Los comprimidos de AZITROMICINA no están indicados para niños y adolescentes con un peso inferior a 45 kg. Se pueden usar otras formas farmacéuticas de azitromicina. No se debe administrar a menores de 6 meses. AZITROMICINA no se debe administrar a niños que pesen menos de 45 kg o que no sepan tragar comprimidos.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está utilizando, o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos con o sin receta médica, los suplementos vitamínicos o productos naturales. AZITROMICINA puede interaccionar con otros medicamentos. Comunique a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

- Antiácidos (medicamentos que se utilizan en problemas digestivos). Se recomienda evitar la administración simultánea de ambos fármacos a la misma hora del día.
- Derivados ergotamínicos (como ergotamina, que se usa para el tratamiento de la migraña), ya que la administración simultánea con azitromicina puede originar ergotismo (efecto adverso potencialmente grave con adormecimiento o sensación de hormigueo en las extremidades, calambres musculares, dolores de cabeza, convulsiones o dolor abdominal o de pecho).
- Ciclosporina (un medicamento usado en pacientes trasplantados), ya que azitromicina puede elevar los niveles de ciclosporina en sangre y sus niveles deben monitorizarse.
- Colchicina (utilizada para la gota y la fiebre mediterránea familiar).
- Digoxina (un medicamento utilizado para tratar arritmias del corazón), ya que azitromicina puede elevar los niveles de digoxina en sangre y sus niveles deben monitorizarse.
- Anticoagulantes dicumarínicos (medicamentos utilizados para prevenir la aparición de coágulos de sangre), ya que azitromicina puede potenciar el efecto de dichos anticoagulantes. Su médico deberá controlar los parámetros de la coagulación (tiempo de protrombina).

- Nelfinavir, zidovudina (medicamentos para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana), ya que pueden verse aumentados los niveles de azitromicina en sangre.
- Fluconazol (medicamentos para tratar infecciones por hongos), ya que pueden verse aumentados los niveles de azitromicina en sangre.
- Terfenadina (un medicamento que se usa para tratar alergias), ya que la combinación de ambos puede producir problemas del corazón.
- Rifabutina (un medicamento para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y de infecciones no pulmonares producidas por micobacterias), ya que puede producir un descenso del número de glóbulos blancos en sangre.
- Medicamentos con sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida, terfenadina, agentes antipsicóticos (como pimozida), antidepresivos (como citalopram) y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina), ya que puede producir alteraciones graves del ritmo cardíaco e incluso producir paradas cardíacas.

No se han observado interacciones entre azitromicina y cetirizina (para tratar las reacciones alérgicas); didanosina, efavirenz, indinavir (para tratar la infección por VIH); atorvastatina (para tratar el colesterol elevado y problemas de corazón); carbamazepina (para tratar la epilepsia), cimetidina (para tratar el exceso de ácido en el estómago); metilprednisolona (para suprimir el sistema inmune); teofilina (para problemas respiratorios); midazolam, triazolam (para producir sedación); sildenafil (para tratar la impotencia) y trimetoprima/sulfametoxazol (para tratar las infecciones).

Si cree que está embarazada, o desea quedar embarazada, o está en período de lactancia, comuníquese a su médico antes de tomar este medicamento.

No hay suficiente información respecto a la seguridad de azitromicina durante el embarazo. Por consiguiente, no se recomienda el uso de azitromicina si está embarazada, o desea quedar embarazada, a menos que sea estrictamente necesario según el criterio médico

Azitromicina se excreta en la leche materna. Debido a las potenciales reacciones adversas en el lactante, no se recomienda el uso de azitromicina durante la lactancia, si bien puede continuar la lactancia dos días después de finalizar el tratamiento con AZITROMICINA.

La influencia de este medicamento sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante.

AZITROMICINA comprimidos contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO TOMAR AZITROMICINA?

Siga exactamente las instrucciones de administración de AZITROMICINA indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Su médico establecerá la dosis y duración del tratamiento más adecuada para usted, de acuerdo a su estado y a la respuesta al tratamiento. Como norma general, la dosis recomendada de medicamento y la frecuencia de administración es la siguiente:

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada) y niños con peso superior a 45 kg:

La dosis habitual es 1500 mg dividida en 3 o 5 días de dos maneras posibles:

- Cuando se toma durante 3 días, 500 mg al día.
- Cuando se toma durante 5 días, 500 mg el primer día y 250 mg desde el 2º al 5º día.

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. No obstante, en el caso de ser pacientes con alteraciones en el ritmo cardiaco, su médico le realizará un estrecho seguimiento.

Infección de la uretra o de cérvix (cervicitis):

La dosis habitual es de 1.000 mg tomados como dosis única, en un sólo día.

En caso de que la infección esté causada por *N. gonorrhoea*, su médico le administrará la misma dosis en combinación con otro antibiótico (ceftriaxona (250 mg)).

Chancroide:

La dosis habitual es de 1.000 mg tomados como dosis única, en un sólo día.

Sinusitis:

El tratamiento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

Niños y adolescentes de menos de 45 kg de peso:

Los comprimidos no están recomendados para estos pacientes. Se pueden usar otras formas farmacéuticas de azitromicina.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Informe a su médico si padece problemas graves de hígado, ya que podría ser necesario ajustar la dosis normal.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Informe a su médico si padece problemas graves de riñón, ya que podría ser necesario ajustar la dosis normal.

AZITROMICINA debe administrarse como una dosis diaria única.

Los comprimidos de AZITROMICINA pueden ser ingeridos enteros acompañados con un vaso de agua, y se pueden tomar con o sin alimentos.

Si olvidó tomar AZITROMICINA:

En caso de olvido de una dosis, utilice el medicamento lo antes posible continuando el tratamiento de la forma prescrita. Sin embargo, si está próxima la siguiente dosis, es mejor que no tome la dosis olvidada y espere a la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Continúe usando AZITROMICINA tal y como le ha indicado su médico.

Si interrumpe el tratamiento con AZITROMICINA:

Si abandona el tratamiento con AZITROMICINA antes de lo que su médico le ha recomendado, los síntomas pueden empeorar o reaparecer.

Si tomó más AZITROMICINA de la que debe:

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

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

Los efectos adversos relacionados con el uso de AZITROMICINA han sido clasificados por frecuencia:

Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes):

- Diarrea.

Frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes):

- Dolor de cabeza.
- Vómitos, dolor abdominal, náusea.
- Alteración del número de algunos tipos de glóbulos blancos (linfocitos, eosinófilos, basófilos, monocitos y neutrófilos), disminución del bicarbonato.

Poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 pacientes):

- Infección por Candida (hongo) en la boca o generalizada, infección de la vagina, neumonía, infección por hongos o bacterias, faringitis, gastroenteritis, alteración de la respiración, rinitis.
- Disminución del número de algunos tipos de glóbulos blancos

(leucocitos, neutrófilos y eosinófilos).

- Reacción alérgica, incluyendo un proceso inflamatorio de la zona profunda de la piel (angioedema).
- Alteración de la conducta alimentaria (anorexia).
- Nerviosismo, insomnio.
- Somnolencia, mareo, alteración del gusto, pérdida de la sensación táctil.
- Alteración de la visión.
- Alteración de la audición, vértigo.
- Palpitaciones.
- Sofocos.
- Alteración de la respiración, hemorragia de la nariz.
- Constipación, flatulencia, indigestión, gastritis, dificultad para tragar, distensión abdominal, boca seca, eructos, úlceras en la boca, aumento de la salivación.
- Erupción, prurito, aparición de ronchas rojizas elevadas, dermatitis, piel seca, sudoración excesiva, enrojecimiento.
- Inflamación de las articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda, dolor de cuello.
- Dificultad al orinar, dolor en los riñones.
- Hemorragia vaginal, alteración en los testículos.
- Hinchazón generalizada, debilidad, malestar, cansancio, edema en la cara, dolor de pecho, fiebre, dolor e hinchazón de las extremidades.
- Alteración de las pruebas de función hepática (aumento de las enzimas hepáticas GOT, GPT y fosfatasa alcalina) y aumento de la bilirrubina, urea, creatinina, cloruro, glucosa, bicarbonato y plaquetas en sangre, alteración de los niveles de sodio y potasio, disminución del hematocrito.
- Complicaciones tras intervención quirúrgica.

Raros (al menos 1 de cada 10.000 pacientes):

- Agitación.
- Alteración de la función hepática, coloración amarillenta de la piel.
- Sensibilidad a la exposición solar (fotosensibilidad), reacción al medicamento con aumento de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) y síntomas generalizados (compromiso multiorgánico) (síndrome DRESS).
- Erupción cutánea que se caracteriza por la rápida aparición de zonas de piel roja salpicadas de pequeñas pústulas (pequeñas ampollas llenas de un líquido blanco/amarillo) (Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda, PEGA).

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- Diarrea producida por *Clostridium difficile*.
- Disminución del número de plaquetas en sangre, anemia.
- Reacción alérgica severa
- Reacciones de agresividad, ansiedad, delirio, alucinaciones.
- Pérdida de consciencia, convulsiones, disminución de la sensibilidad, hiperactividad, alteración y/o pérdida del olfato, pérdida del gusto, debilidad y fatiga muscular (miastenia gravis).
- Alteración de la audición incluyendo sordera y silbidos.
- Torsade de pointes alteraciones del ritmo cardíaco, prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma.
- Disminución de la presión arterial.
- Inflamación del páncreas, cambio de color de la lengua.
- Lesiones graves del hígado y fallo hepático que raramente pueden ser mortales, muerte del tejido hepático, hepatitis fulminante.
- Aparición de ronchas rojizas elevadas, erupción generalizada con ampollas y piel descamada, que ocurre especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (Síndrome de Stevens Johnson), reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, necrolisis tóxica epidérmica (NET).
- Dolor en las articulaciones.
- Fallo agudo de los riñones e inflamación del tejido entre los túbulos renales (nefritis intersticial).

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

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

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:

Azitromicina Dihidrato	524,10 mg
Equivalente a Azitromicina	500,00 mg
Avicel	
Povidona	
Croscarmelosa sódica	
Talco	
Laurilsulfato de sodio	
Estearato de magnesio	
Opadry blanco	

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Azitromicina Dihidrato	628,83 mg
Equivalente a Azitromicina	600,00 mg
Avicel	
Povidona	
Croscarmelosa sódica	
Talco	
Laurilsulfato de sodio	
Estearato de magnesio	
Opadry blanco	
Opadry transparente	

Presentaciones:

Envase conteniendo 2, 3, 4, 5 y 6 comprimidos recubiertos de Azitromicina 500 mg.

Envase conteniendo 4, 8 y 100 comprimidos recubiertos (el último de uso hospitalario exclusivo) de Azitromicina 600 mg.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 47.630

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: ____/____/____



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-66645704 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.21 09:55:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.21 09:55:44 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DOYLE®
AZITROMICINA
500 mg - 600 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:

Azitromicina Dihidrato	524,10 mg
Equivalente a Azitromicina	500,00 mg
Avicel	144,90 mg
Povidona	30,00 mg
Croscarmelosa sódica	20,00 mg
Talco	5,00 mg
Laurilsulfato de sodio	5,00 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg
Opadry blanco	23,90 mg

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Azitromicina Dihidrato	628,83 mg
Equivalente a Azitromicina	600,00 mg
Avicel	173,17 mg
Povidona	36,00 mg
Croscarmelosa sódica	24,00 mg
Talco	6,00 mg
Laurilsulfato de sodio	6,00 mg
Estearato de magnesio	6,00 mg
Opadry blanco	27,00 mg
Opadry transparente	1,70 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibacteriano de uso sistémico: Macrólido.

Código ATC: J01FA10

AZITRO_500-600_CR_PROSP_SUST_AEMPS_JUN 20_DB_V01_ARG

INDICACIONES:

Azitromicina está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver microbiología).

- Sinusitis bacteriana aguda.
- Faringoamigdalitis.
- Otitis media aguda.
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
- Neumonía adquirida en la comunidad, de leve a moderadamente grave.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, de gravedad leve a moderada.
- Uretritis (gonocócica y no gonocócica) y cervicitis.
- Chancroide.

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, 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 ya 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 Sociedades Científicas reconocidas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Azitromicina es el primero de una subclase de los antibióticos macrólidos, conocidos como azálidos.

La molécula se forma al añadir un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de la eritromicina A.

El nombre químico de azitromicina es 9-deoxi-9a-aza-9a-metilo-9a-homo-eritromicina A.

Mecanismo de acción:

Azitromicina se une al componente 23S del ARN ribosómico (ARNr) en la subunidad 50s del ribosoma. Bloquea la síntesis de las proteínas inhibiendo la etapa de transpetidación/translocación de dicha síntesis proteica.

Mecanismo de resistencia:

Generalmente, la resistencia de diferentes especies bacterianas a los macrólidos se produce mediante tres mecanismos asociados con la alteración del lugar de acción, la modificación del antibiótico o por la alteración del transporte del antibiótico (bomba de expulsión). La bomba de expulsión en estreptococos obedece a la presencia de los genes *mef* y da lugar a una resistencia limitada a los macrólidos (fenotipo M).

La modificación en la diana está controlada por metilasas codificadas por genes *erm*.

Los dos mecanismos de resistencia a macrólidos más frecuentemente encontrados, incluyendo azitromicina, son la modificación del lugar de acción (a menudo por metilación del 23S ARNr) y la bomba de expulsión. La aparición de estos mecanismos de resistencia varía de especie a especie y dentro de la misma especie, la frecuencia de resistencia varía según la localización geográfica.

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

Las cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina. Las cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR) es menos probable que sean sensibles a azitromicina que las cepas sensibles a meticilina (SAMS).

La inducción de resistencias significativas en ambos modelos, *in vitro* e *in vivo*, es rara, siendo =1 el aumento de dilución en la CIM para *S. pyogenes*,

AZITRO_500-600_CR_PROSP_SUST_AEMPS_JUN 20_DB_V01_ARG

H. influenzae y *Enterobacteriae*, después de 9 administraciones sub-letales de principio activo y tres aumentos de dilución para *S. aureus* el desarrollo de resistencias *in vitro* causadas por mutación es rara.

Puntos de corte:

Los criterios de sensibilidad a azitromicina para patógenos bacterianos típicos basándose en la determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) según el EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, v 6.0 (01.01.2016) se listan en la tabla que aparece a continuación:

	CIM (mg/l)	
	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp (grupos A, B, C y G))	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,125$	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por tanto, es útil disponer de la información local sobre resistencias para ciertas especies y particularmente para el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe solicitar un informe de experto cuando el uso del medicamento en algunos tipos de infección sea cuestionable por causa del nivel de prevalencia de resistencia local.

Espectro antibacteriano de azitromicina:

Especies frecuentemente sensibles:

Aerobios Gram positivos

- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Streptococcus pneumoniae*
 - sensible a eritromicina
 - sensible a penicilina
- *Streptococcus pyogenes*
 - sensible a eritromicina

Aerobios Gram negativos

- *Bordetella pertussis*
- *Escherichia coli*-ECET

- *Escherichia coli*-ECEA
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus ducreyi*
- *Legionella* spp.
- *Moraxella catarrhalis*
 - sensible a eritromicina
 - sensibilidad intermedia a eritromicina
- *Pasteurella multocida*

Anaerobios

- *Fusobacterium nucleatum*
- *Fusobacterium necrophorum*
- *Prevotella* spp
- *Porphyromonas* spp.
- *Propionibacterium* spp.

Otros microorganismos

- *Chlamydia pneumoniae*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Listeria* spp.
- Complejo *Mycobacterium avium*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Ureaplasma urealyticum*

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema:

Aerobios Gram-positivos

- *Staphylococcus aureus*
 - sensible a meticilina
- Coagulasa-neg. *Staphylococci*
 - sensible a meticilina (resistencia mayor del 50%)
- *Streptococcus pneumoniae*
 - sensibilidad intermedia a penicilina
 - resistente a penicilina
 - sensibilidad intermedia a eritromicina
- *Streptococcus pyogenes*
 - sensibilidad intermedia a eritromicina
- Grupo *Streptococci viridans*
 - sensibilidad intermedia a penicilina

Aerobios Gram-negativos

- *Moraxella catarrhalis*
 - resistente a eritromicina
- *Neisseria gonorrhoeae*

Anaerobios

- *Peptostreptococcus* spp.

Organismos intrínsecamente resistentes:

Aerobios Gram positivos

- *Corynebacterium* spp.
- *Enterococcus* spp.
- *Staphylococci* SAMR, SEMR
- *Streptococcus pneumoniae*
 - resistente a eritromicina
 - resistente a penicilina y eritromicina
- *Streptococcus pyogenes*
 - resistente a eritromicina
- Grupo *Streptococci viridans*
 - resistente a penicilina
 - resistente a eritromicina

Aerobios Gram negativos

- *Pseudomonas aeruginosa*

Anaerobios

- Grupo *Bacteroides fragilis*

Farmacocinética:

Absorción:

Tras su administración por vía oral, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max}) es de 2-3 horas.

Distribución:

Azitromicina administrada por vía oral se distribuye ampliamente por todo el organismo. Estudios farmacocinéticos han demostrado concentraciones tisulares de azitromicina considerablemente superiores (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima observada) que las concentraciones

plasmáticas. Esto indica que el fármaco se une ampliamente en los tejidos (volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 31 l/kg). El valor de la concentración máxima media observada en plasma (C_{max}) después de una administración a dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0,4 microgramos/ml, 2-3 horas después de la administración. Con la dosificación recomendada no se produce acumulación plasmática/sérica. La acumulación se produce en los tejidos donde los niveles son mucho mayores que en el plasma/suero. Tres días después de la administración de 500 mg como dosis única o en dosis divididas, se hallan concentraciones de 1,3 - 4,8 microgramos/g, 0,6 - 2,3 microgramos/g, 2,0-2,8 microgramos/g y 0,3 microgramos/ml en el pulmón, próstata, amígdalas y plasma, respectivamente.

Los picos de concentraciones medias medidos en leucocitos periféricos son mayores que el CIM90 de los patógenos más habituales.

Azitromicina se acumula en los fagocitos; la liberación se promueve por fagocitosis activa. En modelos animales, este proceso parece contribuir a la acumulación tisular de la azitromicina. La unión a proteínas plasmáticas de azitromicina en el suero es variable y oscila del 52 % a 0,005 µg/ml al 18% a 0,5 µg/ml, dependiendo de la concentración sérica.

Metabolismo y eliminación:

La vida media de eliminación plasmática terminal sigue a continuación de la vida media de depleción tisular que es 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.

Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, o por hidrólisis del conjugado cladinosa. Estos metabolitos no parecen poseer actividad microbiológica.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

La farmacocinética de azitromicina en hombres de edad avanzada fue similar a la de adultos jóvenes, sin embargo, en mujeres de edad avanzada, aunque

se observaron picos de concentraciones mayores (aumentados alrededor de un 30-50%), no se produjo acumulación significativa.

En voluntarios de edad avanzada (> 65 años), siempre se observaron después de un tratamiento de 5 días valores de AUC superiores (29%) que en voluntarios jóvenes (< 45 años). Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes; por lo tanto, no se recomienda un reajuste posológico.

Insuficiencia renal:

Después de una dosis oral única de azitromicina de 1 g, la C_{max} media y el AUC_{0-120} aumentan un 5,1% y un 4,2 % respectivamente en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular de 10-80 ml/min) comparada con la función renal normal (tasa de filtración glomerular > 80ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min), la C_{max} media y el AUC_{0-120} aumentan en un 61% y un 35% respectivamente en comparación con los valores normales.

Insuficiencia 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).

Población pediátrica:

La farmacocinética se ha estudiado en niños de 4 meses a 15 años que tomaron cápsulas, gránulos o suspensión. La C_{max} alcanzada con 10 mg/kg el día 1, seguido de 5 mg/kg de los días 2 a 5, fue ligeramente inferior a la de adultos con 224 microgramos/l en niños de 0,6 a 5 años después de 3 días y de 383 microgramos/l en los de edades entre 6 y 15 años. La $t_{1/2}$ a las 36 h en niños mayores estuvo dentro del rango esperado en adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad:

En estudios con animales usando exposiciones 40 veces superiores a las que se alcanzaron con dosis terapéuticas clínicas, se encontró que azitromicina

AZITRO_500-600_CR_PROSP_SUST_AEMPS_JUN 20_DB_V01_ARG

causó fosfolipidosis reversible, pero como regla general no hubo consecuencias toxicológicas asociadas. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para humanos que reciban azitromicina siguiendo las recomendaciones.

Las investigaciones electrofisiológicas han demostrado que azitromicina prolonga el intervalo QT.

No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico.

No hay evidencia de un potencial para mutaciones genéticas y cromosómicas en modelos *in vivo* e *in vitro*.

No se han observado efectos teratogénicos en estudios de embriotoxicidad en ratas después de administración oral de azitromicina. En ratas, dosis de azitromicina de 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día produjeron ligeros retrasos en la osificación fetal y en el aumento de peso de la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se han observado ligeros retrasos después de la administración de 50 mg/kg/día de azitromicina.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso, la gravedad de la infección y del lugar de la infección, y de la sensibilidad del microorganismo.

La dosis y duración del tratamiento se detalla a continuación. Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

Adultos y población pediátrica con peso superior a 45 kg:

Infección	Esquema posológico 1	Esquema posológico 2
<ul style="list-style-type: none">• Sinusitis bacteriana aguda• Faringoamigdalitis• Otitis media aguda• Bronquitis crónica• Neumonía adquirida en la comunidad• Infecciones de la piel y tejidos blandos	Duración del tratamiento: 3 días. Administrar 500 mg al día en una única dosis	Duración del tratamiento: 5 días. Día 1: administrar 500 mg al día en una única dosis

AZITRO_500-600_CR_PROSP_SUST_AEMPS_JUN 20_DB_V01_ARG

		Día 2-5: administrar 250 mg al día en una única dosis
<ul style="list-style-type: none"> • Uretritis (gonocócica y no gonocócica) • Cervicitis 	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis sola. En caso de infección por <i>N. gonorrhoeae</i> , administrar la misma dosis en combinación con ceftriaxona (250 mg).	-
<ul style="list-style-type: none"> • Chancroide 	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis	-

*Sinusitis, el tratamiento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

Población pediátrica con peso inferior a 45 kg de peso:

La dosificación debe adaptarse en base al peso corporal.

Los comprimidos no serían una forma farmacéutica adecuada para ello.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de desarrollar arritmias y *torsade de pointes* por lo que se recomienda una especial.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no es necesario un reajuste posológico.

Pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B), no es necesario un reajuste posológico.

Forma de administración:

Vía oral.

Azitromicina debe administrarse en una dosis diaria única. Los comprimidos deben ser ingeridos con agua y se pueden tomar con o sin comida.

CONTRAINDICACIONES:

Azitromicina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a azitromicina, a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido o a cualquiera de los excipientes contenidos en su formulación.

ADVERTENCIAS:

Reacciones alérgicas:

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Si ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

Hepatotoxicidad:

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. Algunos pacientes puede que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

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. La administración de azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

Derivados ergotamínicos:

AZITRO_500-600_CR_PROSP_SUST_AEMPS_JUN 20_DB_V01_ARG

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Sobreinfección:

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*:

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

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

Prolongación del intervalo QT:

Durante el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y *torsade de pointes*. Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo *torsade de pointes*), que puede provocar un paro cardíaco, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

- Con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.

- Que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida, terfenadina, agentes antipsicóticos (como pimozida), antidepresivos (como citalopram) y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina).
- Con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- Con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

Miastenia gravis:

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.

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina.

Las presentaciones en comprimidos recubiertos de azitromicina no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

En zonas con elevada resistencia a eritromicina, es especialmente importante tener en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros macrólidos.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia renal:

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, por lo que azitromicina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina para la prevención o tratamiento de infección por el Complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en niños.

AZITRO_500-600_CR_PROSP_SUST_AEMPS_JUN 20_DB_V01_ARG

Se ha notificado estenosis pilórica hipertrófica infantil tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida).

Excipientes:

Los comprimidos de azitromicina 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.

Interacciones:

Antiácidos:

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%. En pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente.

Cetirizina:

La coadministración de azitromicina con cetirizina no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina:

La administración conjunta de azitromicina y didanosina en sujetos HIV positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina.

Digoxina y colchicina:

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como digoxina y 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 digoxina, se debe considerar 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:

La administración de azitromicina tuvo 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 aumenta 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.

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT:

Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, como cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos como hidroxiclороquina, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular.

Derivados ergotamínicos:

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos por lo que no se recomienda su uso concomitante.

Citocromo P450:

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.

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 y azitromicina (no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificados casos posteriores a la comercialización de rabdomiolisis en pacientes que recibieron azitromicina con estatinas.
- Carbamazepina: No se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante.

- Cimetidina: Una dosis única de cimetidina (administrada dos horas antes) no produjo alteraciones en la farmacocinética de azitromicina. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con azitromicina.
- Anticoagulantes orales tipo cumarínicos: Azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina en 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 de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.
- Ciclosporina: Con la administración de azitromicina se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC_{0-5} de ciclosporina en voluntarios sanos. 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 convenientemente.
- Efavirenz: La administración conjunta de azitromicina y efavirenz no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.
- Fluconazol: La administración conjunta de azitromicina no alteró la farmacocinética de fluconazol. La exposición total y la vida media 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.
- Hidroxicloroquina: Datos observacionales han demostrado que la administración conjunta de azitromicina con hidroxicloroquina en pacientes con artritis reumatoide se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Se debe considerar cuidadosamente el balance de beneficios y riesgos antes de recetar azitromicina a cualquier paciente que tome hidroxicloroquina. También se debe realizar una consideración cuidadosa similar del balance de beneficios y riesgos antes de prescribir azitromicina a cualquier paciente que tome cloroquina, debido al potencial de un riesgo similar con la cloroquina.
- Indinavir: La administración de azitromicina no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de indinavir.

- Metilprednisolona: Azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.
- Midazolam: Azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de midazolam.
- Nelfinavir: La administración de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir 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.
- Sildenafil: No hubo evidencia de un efecto de azitromicina en el AUC y C_{max} del sildenafil o de su principal metabolito circulante.
- Terfenadina: 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: No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.
- Triazolam: La administración de azitromicina no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam.
- Trimetoprima-sulfametoxazol: La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol con azitromicina no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprima ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

Embarazo:

No existen suficientes datos sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en animales se demostró que la azitromicina atraviesa la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos. No se ha confirmado la seguridad del uso del principio activo azitromicina durante el embarazo.

Por tanto, azitromicina sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio supera al riesgo.

Lactancia:

La limitada información disponible en la literatura médica publicada indica que la azitromicina está presente en la leche humana a una dosis diaria media máxima estimada de 0,1 a 0,7 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos graves de la azitromicina en lactantes.

La decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con azitromicina debe realizarse teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad:

En estudios de fertilidad realizados en ratas, se ha observado una reducción en la tasa de embarazos tras la administración de azitromicina. Se desconoce la relevancia clínica en humanos de estos hallazgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de azitromicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas se han notificado en los ensayos clínicos publicados y en la experiencia posterior a la comercialización ordenadas de acuerdo al sistema de clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); No conocida (no se puede estimar a partir

de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis, infección vaginal*, neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis, candidiasis oral,	Poco frecuente
	Colitis pseudomembranosa.	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	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*	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo*, insomnio	Poco frecuente
	Agitación*	Rara
	Agresividad*, ansiedad*, delirio, alucinación	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Mareo*, somnolencia*, disgeusia*, parestesia*	Poco frecuente
	Síncope*, convulsión*, hipoestesia*, hiperactividad psicomotora*, anosmia*, ageusia*, parosmia*, miastenia gravis	No conocida
Trastornos oculares	Alteración visual	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera*, trastorno del oído, vértigo*	Poco frecuente
	Audición alterada*, acúfenos*	No conocida
Trastornos cardiacos	Palpitaciones*	Poco frecuente
	Torsade de pointes*, arritmia incluyendo taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT en el ECG*	No conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Poco frecuente
	Hipotensión*	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea*	Muy frecuente
	Vómitos*, dolor abdominal, náuseas	Frecuente

	Constipación*, disfagia, flatulencia, dispepsia*, gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar	Poco frecuente
	Pancreatitis*, cambio de color de la lengua*	No conocida
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal, ictericia colestática*	Rara
	Insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal)*, hepatitis fulminante*, necrosis hepática*	No conocida
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción*, prurito*, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis	Poco frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad*, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	Rara
	Síndrome de Stevens-Johnson*, Necrólisis epidérmica tóxica*, eritema multiforme*	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello	Poco frecuente
	Artralgia*	No conocida
Trastornos renales y urinarios	Disuria, dolor renal	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda*, nefritis intersticial*	No conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Metrorragia, trastorno testicular	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema*, astenia*, malestar general*, fatiga*, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre, basófilos elevados, monocitos elevados, neutrófilos elevados	Frecuente
	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada, plaquetas	Poco frecuente

	aumentadas, hematocrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal	
Lesiones traumáticas e intoxicaciones	Complicación postintervención	Poco frecuente

* Notificadas en la vigilancia posterior a la comercialización

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS:

Las reacciones adversas ocurridas a dosis superiores a las recomendadas fueron muy similares a las acontecidas a las dosis normales.

Síntomas:

Los síntomas característicos de una sobredosis con antibióticos macrólidos incluyen pérdida reversible de la audición, náuseas intensas, vómitos y diarrea.

Tratamiento:

En caso de sobredosis, están indicada la administración de carbón activado, medidas generales sintomáticas y medidas de soporte general de las funciones vitales.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 2, 3, 4, 5 y 6 comprimidos recubiertos de Azitromicina 500 mg.

Envase conteniendo 4, 8 y 100 comprimidos recubiertos (el último de uso hospitalario exclusivo) de Azitromicina 600 mg.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 47.630

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.



Fecha de última revisión: ____/____/____

MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370

AZITRO_500-600_CR_PROSP_SUST_AEMPS_JUN 20_DB_V01_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-66645704 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.21 09:55:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.21 09:55:30 -03:00