



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 3893

BUENOS AIRES, 24 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007421-13-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AZIBIOTIC 500 / AZITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS, AZITROMICINA DIHIDRATO 524,11 mg (equivalente a 500 mg de Azitromicina base), aprobada por Certificado N° 48.219.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 3893

Que a fojas 96 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

6,
ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AZIBIOTIC 500 / AZITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS, AZITROMICINA DIHIDRATO 524,11 mg (equivalente a 500 mg de Azitromicina base), aprobada por Certificado N° 48.219 y Disposición N° 6181/99, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 36 a 56.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6181/99 los prospectos autorizados por las fojas 36 a 42, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

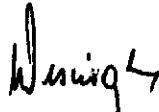
DISPOSICIÓN N° 3893

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.219 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007421-13-7

DISPOSICIÓN N° **3893**


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

js





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3893**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.219 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AZIBIOTIC 500 / AZITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS, AZITROMICINA DIHIDRATO 524,11 mg (equivalente a 500 mg de Azitromicina base).-

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

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

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 4600/12.- | Prospectos de fs. 36 a 56, corresponde desglosar de fs. 36 a 42.- |

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

48.219 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..24.JUN.2013.....,del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-007421-13-7

DISPOSICIÓN Nº **3893**

js


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

3893

**AZIBIOTIC 500****AZITROMICINA 500 mg**

Comprimidos recubiertos ranurados

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

| | |
|---|-----------|
| Azitromicina Dihidrato | 524,11 mg |
| (equivalente a 500 mg de azitromicina base) | |
| Excipientes | |
| Fosfato de calcio dihidrato | 280,89 mg |
| Croscarmelosa sódica | 30,00 mg |
| Almidón pregelatinizado | 54,00 mg |
| Laurilsulfato de sodio | 15,00 mg |
| Povidona | 30,77 mg |
| Talco | 38,17 mg |
| Estearato de magnesio | 30,50 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 3,83 mg |
| Dióxido de titanio | 3,83 mg |
| Polietilenglicol 6000 | 1,92 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico perteneciente al subgrupo de los azálidos.

INDICACIONES

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

Adultos:

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

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

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

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

Dra. Estela Ferreyra
 Representante

DANIEL VILLALBA
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 14.476

3893



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

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

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

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

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

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

Otros microorganismos: *Chlamydia trachomatis*.

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

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

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


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


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

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

FARMACOCINÉTICA:

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


Dra. Estela Feixeyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.476

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos:

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

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

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

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

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

Situaciones clínicas particulares:

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

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

ADVERTENCIAS

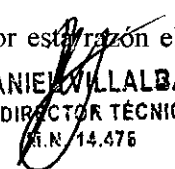
Hipersensibilidad:

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

Hepatotoxicidad:

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


Dra. Estela Ferrer
Aprobada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
R.N. 14.476

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

Tratamiento de neumonía:

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

Diarrea asociada a Clostridium difficile:

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

Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con antibióticos macrólidos, incluyendo la azitromicina, se ha observado prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, con el consiguiente riesgo de arritmias cardíacas tal como taquicardia ventricular tipo torsión de punta. Asimismo durante la vigilancia postcomercialización se han reportado casos de taquicardia ventricular tipo torsión de punta en pacientes tratados con azitromicina.

El médico tratante debe considerar el riesgo de taquicardia ventricular tipo torsión de punta y de ataque cardíaco fatal con azitromicina cuando se considera esta droga como opción de tratamiento en pacientes que presentan riesgo de eventos cardiovasculares. Se consideran grupos de riesgo a los pacientes que presentan:

- prolongación del intervalo QT o que reciben drogas que pueden prolongar el intervalo QT,
- historia de taquicardia ventricular tipo torsión de punta, síndrome de QT largo congénito, bradiarritmias o insuficiencia cardíaca no compensada,
- hipocalcemia o hipomagnesemia no corregida,
- bradicardia clínicamente significativa o que reciben drogas antiarrítmicas de clase IA (quinidina, procainamida) o clase III (dofetilida, amiodarona, sotalol).

Los pacientes ancianos podrían ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados a azitromicina.



Dra. Estela Ferreyra
Especialista

DANIEL MILLALBA
CO-DIRECCION TÉCNICO
N.º 14.476

PRECAUCIONES

Generales:

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

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

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

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

Poblaciones especiales:

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

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

Embarazo y lactancia:

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

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

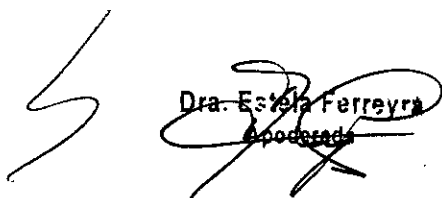
Interacciones medicamentosas:

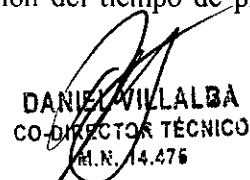
Las interacciones medicamentosas que han sido valoradas específicamente para la azitromicina comprenden:

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

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

Warfarina: El uso simultáneo de macrólidos y warfarina en la práctica clínica ha sido asociado con un aumento del efecto anticoagulante; la azitromicina no afecta la modificación del tiempo de protrombina


Dra. Estela Ferreyra
E. Poderada


DANIEL WILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.476

producida por una dosis única de warfarina, no obstante, se recomienda un cuidadoso control del tiempo de protrombina en pacientes tratados concomitantemente con ambas drogas.

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

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

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

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

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

Cardiovasculares: palpitaciones, dolor de pecho.

Genitourinarios: monilia, vaginitis, nefritis.


Sistema nervioso: mareos, cefalea, vértigos, somnolencia.

Alérgicos: rash, prurito, fotosensibilidad, angioedema

Generales: astenia, fatiga.

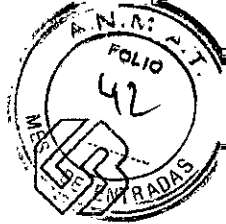
En pacientes que reciben esquemas de dosis única de 1 g los efectos adversos más comunes fueron de índole gastrointestinal y más frecuentes que los observados en esquemas de dosis múltiples (diarrea (7%), náuseas (5%), dolor abdominal (5%), vómitos (2%), dispepsia (1%) y vaginitis (1%)).

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


Dra. Estela Ferrayra
Apoderada


DANIEL MALLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.476

3893



BALIARDA S.A.

Alteraciones de Laboratorio:

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

PRESENTACIÓN

Envases con 3, 5 y 7 comprimidos recubiertos ranurados.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

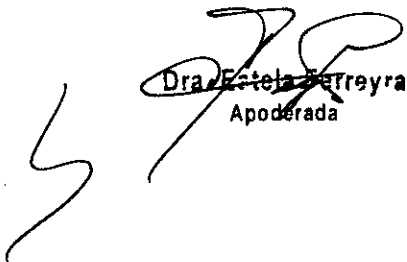
Certificado Nro. 48.219

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión:


Dra. Estela Petreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.K. 14.476