



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9102

BUENOS AIRES, 11 AGO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013321-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto ZITROMAX / AZITROMICINA, forma farmacéutica y composición: POLVO SECO PARA SUSPENSIÓN ORAL, AZITROMICINA 200 mg / 5 ml, autorizado por el Certificado N° 40.979.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 584 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

✓

UP  
G



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 9102

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 527 a 568, desglosándose de fojas 527 a 540, para la Especialidad Medicinal denominada ZITROMAX / AZITROMICINA, forma farmacéutica y composición: POLVO SECO PARA SUSPENSIÓN ORAL, AZITROMICINA 200 mg / 5 ml, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 40.979 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 el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-013321-12-6

DISPOSICIÓN Nº

mel

9102

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

VP

CA

9102



# ORIGINAL

## ZITROMAX Polvo Seco para Suspensión Oral AZITROMICINA

Industria Italiana

Venta bajo receta archivada

11 AGO 2016

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada 5 ml de Suspensión oral contienen:

Dihidrato de azitromicina (equivalente a 200 mg de azitromicina base)	209,75 mg
Sacarosa	3871,33 mg
Fosfato de sodio tribásico anhidro	17,50 mg
Hidroxipropil celulosa	6,75 mg
Goma xanthan	6,75 mg
Cereza artificial	15,00 mg
Crema de vainilla artificial	33,25 mg
Banana artificial	25,00 mg

### DESCRIPCIÓN

ZITROMAX es un azárido, subclase de los antibióticos macrólidos, para la administración oral. ZITROMAX deriva de la eritromicina A por inserción de un átomo de nitrógeno en el anillo de lactona. ZITROMAX como dihidrato, es un polvo cristalino blanco con una fórmula química de  $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$  y un peso molecular de 785,03.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

ZITROMAX (azitromicina) es un antibiótico del grupo de los azáridos.

### INDICACIONES

ZITROMAX (azitromicina) está indicado para el tratamiento de pacientes con infecciones leves a moderadas causadas por cepas susceptibles de los microorganismos y en las condiciones específicas enumeradas a continuación:

#### **ADULTOS:**

**Exacerbaciones bacterianas agudas de enfermedad pulmonar obstructiva debida a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Streptococcus pneumoniae*.**

**Neumonía adquirida en la comunidad debida a *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, o *Streptococcus pneumoniae* en pacientes aptos para tratamiento oral ambulatorio.**

**Faringitis/tonsillitis causada por *Streptococcus pyogenes* como una alternativa a la terapia de primera línea en individuos que no pueden utilizar terapia de primera línea.**

**NOTA:** Penicilina por vía intramuscular es el medicamento de elección usual en el tratamiento de infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes* y en la profilaxis de la fiebre reumática. ZITROMAX es a menudo efectivo

*[Handwritten signature]*  
DIRECCIÓN GENERAL  
DE REGISTRO Y CONTROL  
DE MEDICAMENTOS

*Cu*



para la erradicación de cepas susceptibles de *Streptococcus pyogenes* de la nasofaringe. Ya que algunas cepas son resistentes a ZITROMAX, se deberían llevar a cabo pruebas de susceptibilidad cuando los pacientes son tratados con ZITROMAX. No se dispone de datos que establezcan la eficacia de azitromicina en la prevención subsecuente de la fiebre reumática.

**Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos** debidas a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, o *Streptococcus agalactiae*. Los abscesos generalmente requieren drenaje quirúrgico.

**Uretritis y cervicitis** debidas a *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*.

**Enfermedad ulcerosa genital** en hombres debida a *Haemophilus Ducreyi* (chancroide). No se ha establecido la eficacia de azitromicina en el tratamiento de chancroide en mujeres debido al pequeño número de mujeres incluidas en los estudios clínicos.

A la dosis indicada no se recomienda ZITROMAX para tratar sífilis. Los agentes antimicrobianos utilizados en dosis altas por períodos cortos de tiempo para tratar uretritis no gonocócica pueden enmascarar o retrasar los síntomas de sífilis en incubación. Se debería realizar una prueba serológica para sífilis y llevar a cabo cultivos apropiados para gonorrea en el momento del diagnóstico en todos los pacientes con uretritis o cervicitis transmitidas sexualmente. Se deben iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado y pruebas de seguimiento para estas enfermedades si se confirma la infección.

Se deben llevar a cabo cultivos apropiados y pruebas de susceptibilidad antes del tratamiento para determinar el organismo causal y su susceptibilidad a azitromicina. El tratamiento con ZITROMAX puede ser iniciado antes de conocerse los resultados de estas pruebas, una vez que estén disponibles los resultados, se debe ajustar el tratamiento antimicrobiano de acuerdo a éstos.

**NIÑOS:**

**Otitis media aguda** causada por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Streptococcus pneumoniae*.

**Neumonía adquirida en la comunidad** debida a *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Streptococcus pneumoniae* en pacientes aptos para tratamiento oral ambulatorio.

**Faringitis/tonsillitis** causada por *Streptococcus pyogenes* como una alternativa a la terapia de primera línea en individuos que no pueden utilizar terapia de primera línea.

**NOTA:** Penicilina por vía intramuscular es el medicamento de elección usual en el tratamiento de infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes* y en la profilaxis de la fiebre reumática. ZITROMAX es a menudo efectivo para la erradicación de cepas susceptibles de *Streptococcus pyogenes* de la nasofaringe. Ya que algunas cepas son resistentes a ZITROMAX, se deberían llevar a cabo pruebas de susceptibilidad cuando los pacientes son tratados con ZITROMAX. No se dispone de datos que establezcan la eficacia de azitromicina en la prevención subsecuente de la fiebre reumática.

Se deben llevar a cabo cultivos apropiados y pruebas de susceptibilidad antes del tratamiento para determinar el organismo causal y su susceptibilidad a azitromicina. El tratamiento con ZITROMAX puede ser iniciado antes de conocerse los resultados de estas pruebas, una vez que estén disponibles los resultados, se debe ajustar el tratamiento antimicrobiano de acuerdo a éstos.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

5102



# ORIGINAL

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

Se ha demostrado que azitromicina es activa contra la mayor parte de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas como se describe en la sección INDICACIONES.

Microorganismos aeróbicos gram-positivos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

NOTA: azitromicina demuestra resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a eritromicina. La mayoría de las cepas de *Enterococcus faecalis* y estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a azitromicina.

Microorganismos aeróbicos gram-negativos: *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

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

La producción de beta-lactamasa no debería tener efecto sobre la actividad de azitromicina.

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

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

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

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

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

Otros microorganismos: *Ureaplasma urealyticum*.

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

### Absorción

Luego de la administración oral en humanos, azitromicina es ampliamente distribuida en todo el cuerpo; la biodisponibilidad es aproximadamente 37%.

### Distribución

En estudios en animales, altas concentraciones de azitromicina han sido observadas en los fagocitos. En modelos experimentales, concentraciones más altas de azitromicina son liberadas durante la fagocitosis activa que de los fagocitos no estimulados. En modelos de animales, esto da como resultado la liberación de altas concentraciones de azitromicina en el sitio de infección.

Los estudios farmacocinéticos en humanos han demostrado niveles marcadamente más altos de azitromicina en el tejido que en el plasma (hasta 50 veces la concentración máxima observada en el plasma) indicando que la droga está fuertemente unida al tejido. Las concentraciones en los tejidos seleccionados, tales como el pulmón, las amígdalas y la próstata excedieron la CIM<sub>90</sub> en los probables patógenos después de una monodosis de 500 mg.

Luego de una administración oral de dosis diarias de 600 mg de azitromicina, la concentración plasmática máxima media (C<sub>max</sub>) fue 0,33 µg/ml y 0,55 µg/ml en el día 1° y el día 22° respectivamente. Las concentraciones máximas medias observadas en los leucocitos, el principal sitio de infecciones MAC (*Mycobacterium avium intracellulare complex*) diseminadas, fueron 252 µg/ml (± 49%) y permaneció por encima de 146 µg/ml (± 33%) durante 24 horas en un estado estable.



### Eliminación

La vida media de eliminación plasmática refleja de cerca la vida media de la depleción del tejido de 2 a 4 días. Aproximadamente 12% de una dosis administrada en forma intravenosa es excretada en la orina durante 3 días como droga madre, la mayor parte en las primeras 24 horas. La excreción biliar de azitromicina es la principal ruta de eliminación para la droga sin cambio luego de la administración oral. Muy altas concentraciones de drogas sin cambios han sido encontradas en la bilis humana, junto con 10 metabolitos, formados por N-O desmetilación, por hidroxilación de desosamina y anillos aglicona y por segmentación por la cladinosa conjugada.

La comparación de ensayos HPLC y microbiológicos en tejidos sugirieron que los metabolitos no juegan ningún rol en la actividad microbiológica de azitromicina.

### FARMACOCINÉTICA EN GRUPOS ESPECIALES DE PACIENTES

#### Geriátricos

En voluntarios mayores (> 65 años), fueron vistos valores AUC apenas más altos después de un régimen de 5 días que en voluntarios jóvenes (< 40 años), pero estos no son considerados clínicamente significativos y por lo tanto no se recomienda un ajuste en la dosis.

#### Insuficiencia renal

La farmacocinética de azitromicina en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (IFG 10-80 ml / min) no se vió afectada luego de una monodosis oral de 1 gramo de azitromicina. Las diferencias estadísticamente significativas en la AUC<sub>0-120</sub> (8,8 µg hr/ml vs. 11,7 µg hr/ml), C<sub>max</sub> (1,0 µg/ml vs. 1,6 µg/ml) y Clr (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg) fueron observadas entre el grupo con insuficiencia renal severa (IFG < 10 ml/min) y el grupo con función renal normal.

#### Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A) a moderada (Clase B), no hay evidencia de un cambio marcado en la farmacocinética de azitromicina comparadas con aquellos con función hepática normal. En estos pacientes, el clearance urinario de azitromicina parece aumentar, quizás para compensar el clearance hepático reducido.

#### Electrofisiología cardiaca

La prolongación del intervalo QTc fue estudiado en un ensayo randomizado, controlado con placebo en paralelo, en 116 sujetos sanos que recibieron cloroquina (1000 mg) solo o en combinación con azitromicina (500 mg, 1000 mg, y 1500 mg una vez al día). La administración concomitante de azitromicina aumentó el intervalo QTc en una dosis y concentración dependiente. En comparación con la cloroquina sola, el incremento de la media máxima (95% límite superior de confianza) en QTcF fue 5 (10) ms, 7 (12) ms y 9 (14) ms con la administración conjunta de 500 mg, 1.000 mg y 1.500 mg de azitromicina, respectivamente.

### INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Se ha observado fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) en varios tejidos (por ejemplo, ojos, ganglio de la raíz dorsal, hígado, vesícula biliar, riñón, bazo, y/o páncreas) de ratones, ratas, y perros a los cuales les fue administrado múltiples dosis de azitromicina. Se ha observado fosfolipidosis en grado similar en tejidos de ratas y perros neonatales. El efecto ha demostrado ser reversible después del cese del tratamiento con azitromicina. La significancia del hallazgo es desconocida para animales y seres humanos.

### DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

#### POSOLÓGIA



ZITROMAX debe ser administrado en forma de una única dosis diaria. El esquema de dosificación de acuerdo con la infección se muestra más abajo. ZITROMAX suspensión oral puede ser administrada junto con las comidas o lejos de ellas.

**Adultos**

La dosis recomendada de ZITROMAX para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa genital debida a *Haemophilus ducreyi* (chancroide), uretritis y cervicitis no gonocócicas debidas a *C. trachomatis* es: una dosis única de 1 gramo (1000 mg) de ZITROMAX.

La dosis recomendada de ZITROMAX para el tratamiento de uretritis y cervicitis debidas a *Neisseria gonorrhoeae* es una única dosis de 2 gramos (2000 mg) de ZITROMAX.

Para todas las demás indicaciones, la dosis total de 1,5 g debería ser administrada como 500 mg diarios por tres días. Como una alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante cinco días, administrando 500 mg el primer día y luego 250 mg diarios desde el segundo al quinto día.

**PACIENTES ANCIANOS**

Se utiliza la misma dosificación que en pacientes adultos. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles al desarrollo de torsades de pointes arritmia que los pacientes más jóvenes (ver ADVERTENCIAS y ver PRECAUCIONES).

**PACIENTES CON DETERIORO RENAL**

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (IFG 10 - 80 ml/min). Se debe tener precaución cuando ZITROMAX es administrado a pacientes con deterioro renal severo (IFG <10 ml/min). (Ver ADVERTENCIAS, ver PRECAUCIONES y ver PROPIEDADES FARMACOCÍNICAS).

**PACIENTES CON ALTERACIÓN HEPÁTICA**

En pacientes con alteración hepática leve a moderada puede ser utilizado el mismo rango de dosis que en pacientes con función hepática normal. (Ver ADVERTENCIAS y ver PRECAUCIONES).

**NIÑOS**

La dosis total máxima recomendada para cualquier tratamiento en niños es de 1500 mg.

En general, la dosis total en niños es de 30 mg/kg. El tratamiento de la faringitis estreptocócica pediátrica debe ser administrada en un régimen diferente (ver más abajo).


La dosis total de 30 mg/kg debe ser administrada como única dosis diaria de 10 mg/kg durante 3 días o administrada durante 5 días con una dosis única de 10 mg/kg el primer día y luego 5 mg/kg los días 2 a 5.

Como una alternativa a la dosificación antes mencionada, para el tratamiento de la otitis media aguda puede administrarse una dosis única de 30 mg/kg.

Para niños que pesan menos de 15 kg, la dosis de ZITROMAX suspensión debe ser medida tan exactamente como fuera posible.

Para niños que pesan más de 15 kg la suspensión de ZITROMAX, debe ser administrada de acuerdo con la siguiente guía:

**Para ZITROMAX suspensión dosis total de tratamiento 30 mg/kg**

  
DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS Y  
SANGRE Y DERIVADOS  
CALLE DE LA TRINIDAD 2  
CAROLINA, P.R.

C#

9102



ORIGINAL

PESO (kg)	REGIMEN 3 DIAS	REGIMEN 5 DIAS	MEDIDA DE ENVASE
< 15	10 mg/kg una vez al día, los días 1 a 3	10 mg/kg una vez al día, el día 1, luego, 5 mg/kg una vez al día, los días 2 a 5	600 mg
15-25	200 mg (5 ml) una vez al día, los días 1 a 3	200 mg (5 ml) una vez al día, el día 1, luego, 100 mg (2.5 ml) una vez al día, los días 2 a 5	600 mg
26-35	300 mg (7.5 ml) una vez al día, los días 1 a 3	300 mg (7.5 ml) una vez al día, el día 1, luego 150 mg (3.75 ml) una vez al día, los días 2 a 5	900 mg
36-45	400 mg (10 ml) una vez al día, los días 1 a 3	400 mg (10 ml) una vez al día, el día 1, luego, 200 mg (5 ml) una vez al día, los días 2 a 5	1200 mg
> 45	Dosis para adultos		

Se ha demostrado que azitromicina, administrada como una dosis única de 10 mg/kg o 20 mg/kg durante 3 días, es efectiva para la faringitis estreptocócica pediátrica; sin embargo, no se debe exceder una dosis diaria de 500 mg. En estudios clínicos en que se compararon los dos regímenes de dosis, se observó eficacia clínica similar pero mayor evidencia de erradicación bacteriológica con la dosis de 20 mg/kg/día. Sin embargo, la penicilina es el antibiótico usual de elección en el tratamiento de la faringitis debida a *Streptococcus pyogenes*, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática.

#### MODO DE ADMINISTRACIÓN:

##### **POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL:**

Golpear ligeramente la botella para aflojar el polvo.

Abrir la ampolla y agregar el agua contenida en ella (9 ml) en el frasco de 600 mg; abrir la ampolla y agregar el agua contenida en ella (12 ml) en el frasco de 900 mg; abrir la ampolla y agregar el agua contenida en ella (15 ml) en el frasco de 1200 mg.

Agitar bien. Agitar inmediatamente antes de utilizar.

Administrar utilizando el dosificador graduado provisto.

La suspensión preparada es estable por cinco días.

Para niños que pesan menos de 15 Kg, ZITROMAX suspensión debe ser medido con la mejor precisión posible utilizando el dosificador provisto.

#### CONTRAINDICACIONES

La utilización de este producto está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina u otros antibióticos macrólidos, a antibióticos ketólidos o a cualquier componente de la formulación.

#### ADVERTENCIAS





### Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema, anafilaxia y reacciones dermatológicas, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se han reportado raramente en pacientes en tratamiento con azitromicina. Aunque es poco frecuente, se han reportado muertes. (Ver CONTRAINDICACIONES.) A pesar de un tratamiento sintomático eficaz inicialmente de los síntomas alérgicos, cuando la terapia sintomática se suspendió, los síntomas alérgicos reaparecieron poco después en algunos pacientes sin otra exposición a azitromicina. Estos pacientes requirieron períodos prolongados de observación y tratamiento sintomático. La relación entre estos episodios, con la vida media larga de la azitromicina en tejidos y la subsiguiente exposición prolongada a los antígenos, se desconoce en la actualidad.

Si ocurre una reacción alérgica, el medicamento debe ser discontinuado y se debe instituir una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de que la reaparición de los síntomas de la alergia puede ocurrir cuando se interrumpe el tratamiento sintomático.

### Hepatotoxicidad

Han sido reportados casos de función hepática anormal, hepatitis, ictericia colestásica, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de los cuales han resultado en muertes. Se debe discontinuar azitromicina inmediatamente, si aparecen signos y síntomas de hepatitis.

### Tratamiento de la neumonía

En el tratamiento de la neumonía, sólo se ha demostrado que ZITROMAX (azitromicina) es seguro y efectivo en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad de gravedad leve causada por *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Streptococcus pneumoniae* en pacientes aptos para la terapia oral.

ZITROMAX (azitromicina) no debe ser utilizado en pacientes con neumonía que no se consideran aptos para tratamiento oral ambulatorio debido a factores de enfermedad moderada a grave o de riesgo como los siguientes: pacientes con fibrosis quística, pacientes con enfermedades intrahospitalarias, pacientes con bacteriemia conocida o sospechada, pacientes que requieren hospitalización, pacientes ancianos o debilitados, o pacientes con problemas significativos de salud subyacentes que pueden comprometer su capacidad para responder a su enfermedad (incluyendo inmunodeficiencia o asplenia funcional)

### Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han informado casos de diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la azitromicina, cuya severidad puede variar en el rango de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, llevando al crecimiento excesivo de *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas hiperproductoras de toxinas de *C. difficile*, constituyen causas de aumento de la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La posibilidad de DACD debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una historia médica cuidadosa, ya que se ha reportado que la DACD puede presentarse luego de dos meses posteriores a la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha, o se confirma DACD tal vez sea necesario suspender el tratamiento antibiótico no dirigido a *C. difficile*. Se deberá instituir un manejo adecuado de líquidos y electrolitos, suplementación de proteínas, tratamiento antibiótico contra *C. difficile* y evaluación quirúrgica, según esté indicado clínicamente.

### Prolongación del intervalo QT

Repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, que implica un riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsades de pointes, se han visto en el tratamiento con macrólidos, incluyendo la azitromicina. Los casos de torsades de pointes han sido notificados espontáneamente durante la vigilancia post-comercialización en pacientes que recibieron azitromicina.

Se debe considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT, que puede ser fatal al sopesar los riesgos y beneficios de la azitromicina para los grupos de riesgo que incluyen:

9102



# ORIGINAL

- pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, antecedentes de torsade de pointes, síndrome congénito de QT largo, bradiarritmias o insuficiencia cardíaca descompensada
- los pacientes que utilizan medicamentos que prolongan el intervalo QT
- pacientes con afecciones proarrítmicas en curso, como la hipopotasemia no corregida o

Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a las drogas asociadas a los efectos sobre el intervalo QT.

## PRECAUCIONES

### General:

Debido a que la azitromicina se elimina principalmente por vía hepática, se debe tener precaución cuando la azitromicina se administra a pacientes con insuficiencia hepática. Debido a la escasez de datos en pacientes con IFG <10 ml / min, se debe tener precaución cuando se prescribe la azitromicina en estos pacientes. (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética en grupos especiales de pacientes - Insuficiencia renal/Insuficiencia hepática.)

La exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis y la nueva aparición de síndrome miasténico han sido reportadas en pacientes que reciben tratamiento con azitromicina.

La prescripción de ZITROMAX (azitromicina) en ausencia de una infección bacteriana comprobada o sospechada fuertemente o una indicación profiláctica, es poco probable que beneficie al paciente y aumenta el riesgo del desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

### Información para los pacientes:

ZITROMAX comprimidos y suspensión oral se puede tomar con o sin alimentos.

Los pacientes también deben tener cuidado de no tomar antiácidos que contengan aluminio y magnesio y azitromicina simultáneamente.

El paciente debe discontinuar la azitromicina inmediatamente y llamar al médico si se presentan signos de una reacción alérgica.

Los pacientes deben ser informados de que los medicamentos antibacterianos, incluyendo ZITROMAX (azitromicina) sólo deben usarse para tratar infecciones bacterianas. No deben utilizarse para tratar infecciones virales (por ejemplo, el resfriado común). Cuando ZITROMAX (azitromicina) se prescribe para tratar una infección bacteriana, los pacientes deben saber que, aunque es común que se sienta mejor pronto en el curso de la terapia, el medicamento se debe tomar exactamente como se indica. Saltarse las dosis o no completar el ciclo completo de tratamiento puede (1) disminuir la eficacia del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no pueda tratarse luego con ZITROMAX (azitromicina) u otras drogas antibacterianas en el futuro.

La diarrea es un problema común, causada por los antibióticos que normalmente termina cuando el antibiótico se interrumpe. A veces, después de iniciar el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden desarrollar heces acuosas y sanguinolentas (con o sin calambres de estómago y fiebre) incluso hasta dos o más meses después de haber tomado la última dosis del antibiótico. Si esto ocurre, los pacientes deben contactar a su médico tan pronto como sea posible.

### Derivados del ergot:

En pacientes recibiendo derivados de la ergotamina se ha descrito ergotismo precipitado por la coadministración de algunos antibióticos macrólidos. No hay datos respecto a la posibilidad de una interacción entre la ergotamina y azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad teórica de ergotismo no deben co-administrarse la azitromicina y los derivados de la ergotamina.

### Superinfección:

Como con cualquier otro antibiótico se recomienda la observación de signos de superinfección con microorganismos no susceptibles, incluidos hongos.

### Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal severa (IFG <10 ml/min) se observó un aumento del 33% en la exposición sistémica de azitromicina.



**Diabetes:**

Se debe tener precaución en pacientes diabéticos: 5 ml de suspensión reconstituida contienen 3,87 g de sacarosa. Debido al contenido de sacarosa (3,87 g/5 ml de suspensión reconstituida) este medicamento no debe ser usado en pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa), con mala absorción de glucosa-galactosa o con deficiencia de sacarosa-isomaltasa.

**INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO**

**Antiácidos:** En un estudio farmacocinético que investigó los efectos de la administración simultánea de antiácidos con azitromicina, no se observó ningún efecto en la biodisponibilidad total aunque las concentraciones séricas máximas fueron reducidas en aproximadamente un 25%. En los pacientes que reciben tanto azitromicina como antiácidos, las drogas no deben tomarse simultáneamente.

**Cetirizina:** En voluntarios sanos, la administración conjunta de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg en estado estable no dio como resultado interacción farmacocinética y tampoco produjo cambios significativos en el intervalo QT.

**Didanosina (Dideoxinosina):** La administración conjunta de 1200 mg/día de azitromicina con 400 mg/día de didanosina en 6 individuos con HIV positivo no pareció afectar la farmacocinética en estado estable de didanosina al compararla con placebo.

**Digoxina:** Se ha reportado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos como la azitromicina con sustratos de la P-glicoproteína (P-gp) como la digoxina, resulta en aumento de los niveles séricos del sustrato de la P-glicoproteína.

Por lo tanto, si la azitromicina y los sustratos de la P-gp, como digoxina, se administran de forma concomitante, la posibilidad de elevación de las concentraciones séricas de digoxina debe ser considerada. Es necesaria la vigilancia clínica y de los niveles de digoxina en suero durante el tratamiento con azitromicina y después de su interrupción.

**Zidovudina:** Las monodosis de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg ó 600 mg de azitromicina tuvieron poco efecto en la farmacocinética plasmática o excreción urinaria de zidovudina o su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en glóbulos sanguíneos mononucleares periféricos. El significado clínico de este descubrimiento no es claro, pero puede ser beneficioso para los pacientes.

Azitromicina no interactúa en forma significativa con el sistema hepático citocromo P450. No se cree que interactúe en la farmacocinética medicamentosa como la vista con eritromicina y otros macrólidos. La inducción o inhibición hepática del citocromo P450 por medio del complejo citocromo-metabolito no ocurre con azitromicina.

**Ergot:** Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados del ergot (ver ADVERTENCIAS y ver PRECAUCIONES).

Estudios farmacocinéticos han sido llevados a cabo entre azitromicina y las siguientes drogas conocidas por ser metabolizadas por el citocromo P450.

**Atorvastatina:** La administración conjunta de atorvastatina (10 mg diarios) y azitromicina (500 mg diarios) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basada en un ensayo de inhibidores de la HMG CoA reductasa). Sin embargo, han sido reportados casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con azitromicina y con estatinas en la experiencia post-marketing.

*Original*

*94*

102



**Carbamazepina:** En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, ningún efecto significativo fue observado en los niveles plasmáticos de carbamazepina o sus metabolitos activos en pacientes que recibieron azitromicina concomitantemente.

**Cimetidina:** En un estudio farmacocinético que investigó los efectos de una monodosis de cimetidina, administrada 2 horas antes de azitromicina, ninguna alteración de la farmacocinética de azitromicina fue observada.

**Anticoagulantes orales del tipo cumarínicos:** En un estudio de interacción farmacocinética, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una monodosis de 15 mg de warfarina administrada a voluntarios sanos. Se han recibido reportes durante el período de postcomercialización, de la anticoagulación potenciada siguiente a la administración conjunta de azitromicina y anticoagulantes orales del tipo cumarínicos. Aunque no ha sido establecida una relación causal, se le debe dar consideración a la frecuencia del tiempo de monitoreo de protrombina cuando azitromicina sea usada en pacientes que reciban anticoagulantes orales del tipo cumarínicos.

**Ciclosporina:** En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina durante 3 días y luego se les administró una monodosis oral de 10 mg/día de ciclosporina, la  $AUC_{0-5}$  y  $C_{max}$  de ciclosporina resultantes demostraron ser significativamente elevadas. Consecuentemente, se debe tener cuidado antes de considerar la administración simultánea de estas drogas. Si la administración conjunta de estas drogas es necesaria, los niveles de ciclosporina deben ser monitoreados y la dosis, por consiguiente, debe ser ajustada.

**Efavirenz:** La administración conjunta de una monodosis diaria de 600 mg de azitromicina y 400 mg de efavirenz durante 7 días no produjo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas.

**Fluconazol:** La administración conjunta de una monodosis de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una monodosis de 800 mg de fluconazol. La exposición total y vida media de azitromicina permanecieron sin cambio con la administración conjunta de fluconazol, sin embargo, fue observada una disminución clínicamente no significativa en la  $C_{max}$  (18%) de azitromicina.

**Indinavir:** La administración conjunta de una monodosis de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de indinavir administrado como 800 mg tres veces al día durante 5 días.

**Metilprednisolona:** En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, azitromicina no tuvo efectos significativos en la farmacocinética de metilprednisolona.

**Midazolam:** En voluntarios sanos, la administración conjunta de azitromicina 500 mg/día durante 3 días no causó cambios clínicamente significativos en la farmacocinética y farmacodinamia de una monodosis de 15 mg de midazolam.

**Nelfinavir:** La administración conjunta de azitromicina (1200 mg) y nelfinavir en condición estable (750 mg tres veces al día) resultó en un incremento de las concentraciones de azitromicina. No fueron observados eventos adversos de significancia clínica y no es necesario un ajuste en la posología.

**Rifabutina:** La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afectó las concentraciones séricas de cualquiera de las drogas.

Se observó neutropenia en los individuos que recibieron tratamiento concomitante de azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia ha sido asociada con el uso de rifabutina, no se ha establecido una relación causal para la combinación con azitromicina (ver REACCIONES ADVERSAS).





uso prolongado de altas dosis en estudios de investigación. En aquellos casos en donde se contó con una investigación de seguimiento, la mayoría de estos eventos fueron reversibles.

**Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, diarrea, heces blandas, malestar abdominal (dolor/calambres) y flatulencias.

**Trastornos hepato biliares:** Función hepática anormal.

**Trastornos de la piel y del tejido Subcutáneo:** Reacciones alérgicas incluyendo rash y angioedema.

**Trastornos generales y en el sitio de administración:** dolor local e inflamación en el sitio de infusión.

En la experiencia POST-COMERCIALIZACIÓN, los siguientes efectos adversos han sido informados:

**Infecciones e Infestaciones:** Moniliasis y vaginitis.

**Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático:** Trombocitopenia.

**Trastornos del Sistema Inmune:** Anafilaxia (raramente fatal) (ver ADVERTENCIAS y ver PRECAUCIONES).

**Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo:** Anorexia.

**Desórdenes Psiquiátricos:** Reacción agresiva, nerviosismo, agitación y ansiedad.

**Trastornos del Sistema Nervioso:** Mareos, convulsiones (como los vistos con otros macrólidos), dolor de cabeza, hiperactividad, hipoestesia, parestesia, somnolencia y síncope. Ha habido raros informes de trastornos y/o pérdida en el sabor/olfato. De todos modos, no ha sido establecida una relación causal.

**Trastornos auditivos y del Laberinto:** Sordera, tinnitus, problemas de audición, vértigo.

**Trastornos Cardíacos:** Palpitaciones y arritmias incluyendo taquicardia ventricular (como las vistas con otros macrólidos) han sido informadas. Han habido raros informes de prolongación del QT y "torsades de pointes". No ha sido establecida una relación causal entre azitromicina y estos efectos (ver ADVERTENCIAS y ver PRECAUCIONES).

**Trastornos Vasculares:** Hipotensión.

**Trastornos Gastrointestinales:** Vómitos/diarrea (raramente tuvo como resultado deshidratación), dispepsia, constipación, colitis pseudomembranosa, pancreatitis y raros casos de decoloración de la lengua.

**Trastornos Hepato biliares:** Hepatitis e ictericia colestásica han sido informadas, así como también raros casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática, que rara vez produjeron la muerte. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal (ver ADVERTENCIAS, Hepatotoxicidad y ver PRECAUCIONES).

**Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo:** Reacciones alérgicas incluyendo prurito, rash, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Rara vez se han reportado serias reacciones cutáneas incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

**Trastornos Músculoesqueléticos y del Tejido Conectivo:** Artralgia.

**Trastornos Renales y Urinarios:** Nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda.

*Oca*

SECRETARÍA DE SALUD  
AGENCIA DE ENTRADAS

*Ca*



**Trastornos Generales:** Se ha reportado astenia, aunque no ha sido establecida una relación causal; fatiga y malestar.

**ANORMALIDADES DE LABORATORIO:**

**Adultos:** En los estudios clínicos se observaron anomalías significativas (independiente de la relación con la droga): con una incidencia mayor a 1%: disminución de hemoglobina, hematocrito, linfocitos, neutrófilos y glucosa en sangre; elevación de creatina fosfoquinasa sérica, potasio, ALT, GGT, AST, BUN, creatinina, glucosa en sangre, recuento de plaquetas, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos; con una incidencia de menos de 1%: leucopenia, neutropenia, disminución de sodio, potasio, recuento de plaquetas, monocitos elevados, basófilos, bicarbonato, fosfatasa alcalina sérica, bilirrubina, LDH, y fosfato. La mayoría de los pacientes con creatinina sérica elevada también tenían valores anormales al inicio del estudio.

Cuando se hizo un seguimiento, los cambios en las pruebas de laboratorio aparentaron ser reversibles.

En estudios clínicos de dosis múltiples que comprendieron más de 3000 pacientes, tres pacientes discontinuaron la terapia debido a anomalías en las enzimas hepáticas relacionadas con el tratamiento y uno debido a una anomalía en la función renal.

**Niños:** En los estudios clínicos que involucraron más de 3300 pacientes pediátricos, ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a anomalías de laboratorio relacionadas con el tratamiento.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Las reacciones adversas que se experimentaron con dosis mayores a las recomendadas fueron similares a las observadas a dosis normales. En el caso de sobredosis, se indican medidas generales sintomáticas y de apoyo cuando se requieran.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez (011) 4962-6666 / 4962-2247
- Hospital Posadas (011) 4658-7777 y (011) 4654-6648

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

ZITROMAX debe ser conservado a temperatura menor de 30°C.

La suspensión oral (una vez reconstituida con agua) es estable por 5 días.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

**PRESENTACIONES**

**ZITROMAX 200 mg/5 ml (Reconstituido):** Se presenta en frascos que contienen polvo para reconstituir 15 ml de suspensión oral más un envase de polietileno con agua purificada; 22,5 ml más un envase de polietileno con agua purificada y 30 ml más un envase de polietileno con agua purificada.

*Or*

*G*

3102



ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
ZITROMAX, Polvo seco para suspensión oral

Página 14 de 14

Elaborado por: PFIZER Italia S.r.l. - LATINA, ITALIA

Importado por: PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires.


Especialidades medicinales autorizadas por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 40.979

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al: (011) 4788-7000

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 15/Jun/2016

  
VERONICA M...  
CO-DIRECTORA...  
ATODONCA L...

G