



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-33066362-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-33066362-APN-DGA#ANMAT 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 la Especialidad Medicinal denominada ZITROMAX / AZITROMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO SECO PARA SUSPENSIÓN ORAL / AZITROMICINA 200 mg / 5 ml (de suspensión oral); aprobada por Certificado N° 40.979.

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 PFIZER S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZITROMAX / AZITROMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO SECO PARA SUSPENSIÓN ORAL / AZITROMICINA 200 mg / 5 ml (de suspensión oral); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-46065084-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.979, 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. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-33066362-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.05.16 12:45:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.16 12:45:35 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ZITROMAX AZITROMICINA Polvo Seco para Suspensión Oral

Industrial Italiana

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada 5 ml de **Suspensión oral** contienen:

| | |
|----------------------------------------------------|------------|
| Azitromicina base (como dihidrato de azitromicina) | 200,00 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 azólido, 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 azólidos.

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. Las dosis recomendadas y la duración de la terapia en poblaciones de pacientes adultos y pediátricos varían según las indicaciones.

ADULTOS:

Exacerbaciones bacterianas agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica 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/tonsilitis causada por *Streptococcus pyogenes* como una alternativa a la terapia de primera línea en individuos que no pueden utilizar terapia de primera línea.

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 ensayos clínicos.

NIÑOS:

Otitis media aguda (> 6 meses) causada por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Streptococcus pneumoniae*.

Neumonía adquirida en la comunidad (> 6 meses) debida a *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Streptococcus pneumoniae* en pacientes aptos para tratamiento oral ambulatorio.

Faringitis/tonsilitis (> 2 años) 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.

Azitromicina no debe ser utilizada 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 infecciones intrahospitalarias, pacientes con bacteriemia conocida o sospechada, pacientes que requieren hospitalización, pacientes ancianos o debilitados o pacientes con problemas de salud subyacentes que comprometen su capacidad para responder a su enfermedad (incluyendo inmunodeficiencia o asplenia funcional).

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. Cuando la información de cultivo y susceptibilidad esté disponible, se debe considerar al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana.

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.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

La azitromicina es un medicamento antibacteriano de la familia de los macrólidos (ver Microbiología)

Farmacodinamia

Según los modelos animales de infección, la actividad antibacteriana de la azitromicina parece correlacionarse con la proporción del área bajo la curva de concentración-tiempo y la concentración inhibitoria mínima (ABC/MIC) para ciertos patógenos (*S. pneumoniae* y *S. aureus*). El principal parámetro farmacocinético/farmacodinámico mejor asociado con la curación clínica y microbiológica no se ha dilucidado en ensayos clínicos con azitromicina.

Electrofisiología cardíaca

La prolongación del intervalo QTc se estudió en un ensayo paralelo aleatorizado, controlado con placebo en 116 sujetos sanos que recibieron cloroquina (1000 mg) sola o en combinación con azitromicina oral (500 mg, 1000 mg y 1500 mg una vez al día). La administración conjunta de azitromicina aumentó el intervalo QTc de una manera dependiente de la dosis y la concentración. En comparación con la cloroquina sola, los aumentos medios máximos (95% IC) en QTcF fueron 5 (10) ms, 7 (12) ms y 9 (14) ms con la administración conjunta de 500 mg, 1000 mg y 1500 mg de azitromicina, respectivamente.

Microbiología

Mecanismo de acción

La azitromicina se une al ARNr 23S de la subunidad ribosomal 50S. Bloquea la síntesis de proteínas al inhibir el paso de la transpeptidación/translocación de la síntesis de proteínas y al inhibir el ensamblaje de la subunidad ribosómica 50S.

Resistencia

La azitromicina demuestra resistencia cruzada con la eritromicina. El mecanismo de resistencia a la azitromicina que se encuentra con mayor frecuencia es la modificación del objetivo ARNr 23S, con mayor frecuencia por metilación. Las modificaciones ribosómicas pueden determinar la resistencia cruzada a otros macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (fenotipo MLS_B).

Actividad antimicrobiana

Se ha demostrado que la azitromicina es activa contra la mayoría de los aislamientos de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas.

Bacterias Gram-positivas:

Staphylococcus aureus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Bacterias Gram-negativas:

Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae

Otras bacterias:

Chlamydia pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma pneumoniae

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Al menos el 90% de las siguientes bacterias exhiben una concentración inhibitoria mínima (MIC) *in vitro* menor o igual al punto de corte susceptible para la azitromicina contra aislamientos de géneros o grupos de organismos similares. Sin embargo, la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de infecciones clínicas causadas por estas bacterias no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Bacterias Gram-positivas:

Estreptococos beta-hemolíticos (Grupos C, F, G)
Estreptococos del grupo viridans

Bacterias Gram-negativas:

Bordetella pertussis
Legionella pneumophila

Bacterias Anaeróbicas:

Prevotella bivia
Peptostreptococcus species

Otras bacterias:

Ureaplasma urealyticum

Pruebas de susceptibilidad

Para obtener información específica sobre los criterios interpretativos de la prueba de susceptibilidad y los métodos de prueba asociados y los estándares de control de calidad reconocidos por la FDA para este medicamento, consulte: <https://www.fda.gov/STIC>.

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 el medicamento está fuertemente unido al tejido. Las concentraciones en los tejidos seleccionados, tales como el pulmón, las amígdalas y la próstata, excedieron la CIM_{90} 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_{max}) fue 0,33 $\mu\text{g/ml}$ y 0,55 $\mu\text{g/ml}$ en el día 1^o y el día 22^o respectivamente. Las concentraciones máximas medias observadas en los leucocitos, el principal sitio de infecciones MAC (*Mycobacterium avium complex*) diseminadas, fueron 252 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 49\%$) y permaneció por encima de 146 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 33\%$) 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 el fármaco 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 ABC 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 vio afectada luego de una monodosis oral de 1 gramo de azitromicina. Las diferencias estadísticamente significativas en el ABC₀₋₁₂₀ (8,8 $\mu\text{g hr/ml}$ vs. 11,7 $\mu\text{g h/ml}$), C_{max} (1,0 $\mu\text{g/ml}$ vs. 1,6 $\mu\text{g/ml}$) 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.

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

Adultos

| Infeción* | Dosis recomendada/Duración de la terapia |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neumonía adquirida en la comunidad Faringitis/tonsilitis (terapia de segunda línea) Piel/tejidos blandos (no complicadas) | 500 mg como una dosis única al día 1, seguido de 250 mg 1 vez al día, desde el día 2 al 5 |
| Exacerbaciones bacterianas agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 500 mg una vez al día durante 3 días o 500 mg como una dosis única al día 1, seguido de 250 mg 1 vez al día, desde el día 2 al 5 |
| Sinusitis bacteriana aguda | 500 mg una vez al día durante 3 días |
| Enfermedad ulcerosa genital (chancroide) | Una dosis única de 1 gramo |
| Uretritis y cervicitis no gonocócica | Una dosis única de 1 gramo |
| Uretritis y cervicitis gonocócica | Una dosis única de 2 gramos |

* De acuerdo al organismo indicado (ver Indicaciones)

Pacientes Pediátricos¹

| Infeción* | Dosis recomendada/Duración de la terapia |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Otitis media aguda | Una dosis única de 30 mg/kg, o 10 mg/kg una vez al día durante 3 días, o una dosis única de 10 mg/kg al día 1 seguido de 5 mg/kg/día durante los días 2 a 5 |
| Sinusitis bacteriana aguda | 10 mg/kg una vez al día durante 3 días |
| Neumonía adquirida en la comunidad | Una dosis única de 10 mg/kg al día 1 seguido de 5 mg/kg/día durante los días 2 a 5 |
| Faringitis/tonsilitis | 12 mg/kg una vez al día durante 5 días. |

* De acuerdo al organismo indicado (ver Indicaciones)

¹Consulte las tablas de dosificación a continuación para conocer las dosis máximas evaluadas por indicación.

Pautas de Dosificación en pacientes pediátricos para Otitis Media, Sinusitis bacteriana aguda y Neumonía adquirida en la comunidad (edad a partir de los 6 meses) en base al peso corporal

| OTITIS MEDIA Y NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD: (Régimen de 5 días)* | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|-------------|----------|--------------------------|--------------------------|
| Dosis calculada en 10 mg/kg/día el día 1 y 5 mg/kg/día durante los días 2 a 5. | | | | | | |
| Peso | 100 mg/5 ml | | 200 mg/5 ml | | ml totales x tratamiento | mg totales x tratamiento |
| Kg | Día 1 | Días 2-5 | Día 1 | Días 2-5 | | |
| 5 | 2,5 ml | 1,25 ml | | | 7,5 ml | 150 mg |
| 10 | 5 ml | 2,5 ml | | | 15 ml | 300 mg |
| 20 | | | 5 ml | 2,5 ml | 15 ml | 600 mg |
| 30 | | | 7,5 ml | 3,75 ml | 22,5 ml | 900 mg |
| 40 | | | 10 ml | 5 ml | 30 ml | 1200 mg |
| Más de 50 | | | 12,5 ml | 6,25 ml | 37,5 ml | 1500 mg |

* No se ha establecido la efectividad del régimen de 3 días o 1 día en pacientes pediátricos con neumonía adquirida en la comunidad.

| OTITIS MEDIA Y SINUSITIS BACTERIANA AGUDA: (Régimen de 3 días)* | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|--|-------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Dosis calculada en 10 mg/kg/día. | | | | | | |
| Peso | 100 mg/5 ml | | 200 mg/5 ml | | ml totales x tratamiento | mg totales x tratamiento |
| Kg | Días 1-3 | | Días 1-3 | | | |
| | | | | | | |

| | | | | |
|-----------|--------|---------|---------|---------|
| 5 | 2,5 ml | | 7,5 ml | 150 mg |
| 10 | 5 ml | | 15 ml | 300 mg |
| 20 | | 5 ml | 15 ml | 600 mg |
| 30 | | 7,5 ml | 22,5 ml | 900 mg |
| 40 | | 10 ml | 30 ml | 1200 mg |
| Más de 50 | | 12,5 ml | 37,5 ml | 1500 mg |

* No se ha establecido la efectividad del régimen de 5 días o 1 día en pacientes pediátricos con sinusitis bacteriana aguda.

| OTITIS MEDIA: (Régimen de 1 día) | | | |
|----------------------------------------------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|
| Dosis calculada en 30 mg/kg como una dosis única. | | | |
| Peso | 200 mg/5 ml | ml totales x tratamiento | mg totales x tratamiento |
| Kg | Régimen de 1 día | | |
| 5 | 3,75 ml | 3,75 ml | 150 mg |
| 10 | 7,5 ml | 7,5 ml | 300 mg |
| 20 | 15 ml | 15 ml | 600 mg |
| 30 | 22,5 ml | 22,5 ml | 900 mg |
| 40 | 30 ml | 30 ml | 1200 mg |
| Más de 50 | 37,5 ml | 37,5 ml | 1500 mg |

No se ha establecido la seguridad de volver a dosificar azitromicina en pacientes pediátricos que vomitan después de recibir 30 mg/kg como una dosis única. En estudios clínicos en los que participaron 487 pacientes con otitis media aguda que recibieron una dosis única de 30 mg/kg de azitromicina, a 8 pacientes que vomitaron dentro de los 30 minutos posteriores a la dosis se les volvió a administrar la misma dosis total.

Faringitis/tonsilitis: La dosis recomendada de ZITROMAX para niños con faringitis/tonsilitis es de 12mg/kg una vez al día durante 5 días (ver la tabla a continuación).

Pautas de Dosificación en pacientes pediátricos para faringitis/tonsilitis (edad 2 años y más) en base al peso corporal

| FARINGITIS/TONSILITIS: (Régimen de 5 días) | | | |
|--------------------------------------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| Dosis calculada en 12 mg/kg/día durante 5 días. | | | |
| Peso | 200 mg/5 ml | ml totales x tratamiento | mg totales x tratamiento |
| Kg | Día 1-5 | | |
| 8 | 2,5 ml | 12,5 ml | 500 mg |
| 17 | 5 ml | 25 ml | 1000 mg |
| 25 | 7,5 ml | 37,5 ml | 1500 mg |
| 33 | 10 ml | 50 ml | 2000 mg |
| 40 | 12,5 ml | 62,5 ml | 2500 mg |

POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL:

Golpear ligeramente la botella para aflojar el polvo.

Abrir la ampolla y agregar el agua contenida en ella (9 ml de agua) en el frasco de 600 mg.

Agitar bien inmediatamente antes de cada uso.

Administrar utilizando el dosificador graduado provisto.

La suspensión preparada es estable por 10 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 cetólidos o a cualquier componente de la formulación.

Zitromax está contraindicado en pacientes con historia de ictericia colestásica o disfunción hepática asociada al uso previo de azitromicina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema, anafilaxia y reacciones dermatológicas, incluyendo Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (AGEP), síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), se han reportado raramente en pacientes en tratamiento con azitromicina (ver Contraindicaciones). Se han reportado muertes. También se han informado casos de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). A pesar del tratamiento sintomático inicialmente exitoso de los síntomas alérgicos, cuando se suspendió la terapia sintomática, los síntomas alérgicos reaparecieron poco después en algunos pacientes sin exposición adicional a azitromicina. Estos pacientes requirieron períodos prolongados de observación y tratamiento sintomático. Actualmente se desconoce la relación de estos episodios con la larga vida media de azitromicina en los tejidos y la exposición prolongada posterior al antígeno.

Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instituir la terapia adecuada. Los médicos deben tener en cuenta que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspende la terapia sintomática

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.

Estenosis Pilórica Hipertrófica infantil (EPI)

Luego del uso de azitromicina en neonatos (hasta los 42 días de vida), se ha reportado EPI. Se debe instruir a los padres y cuidadores para que contacten a su médico si se presentan vómitos o irritabilidad con la alimentación.

Prolongación del intervalo QT

Repolarización cardíaca e intervalos 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 postcomercialización 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:

- pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, antecedentes de torsades 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 o hipomagnesemia no corregida, bradicardia clínicamente significativa, y pacientes que reciben agentes antiarrítmicos Clase IA (quinidina, procainamida) o Clase III (dofetilida, amiodarona, sotalol).

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos asociados al fármaco sobre el intervalo QT.

Muerte cardiovascular

Algunos estudios observacionales han demostrado un riesgo potencial a corto plazo de aproximadamente dos veces mayor de muerte cardiovascular aguda en adultos expuestos a azitromicina en comparación con otros fármacos antibacterianos, incluida la amoxicilina. La mortalidad cardiovascular a los cinco días observada en estos estudios osciló entre 20 y 400 por millón de ciclos de tratamiento con azitromicina. Se observó que este riesgo potencial era mayor durante los primeros cinco días de uso de azitromicina y no parece estar limitado a aquellos pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Los datos en estos estudios observacionales son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre la muerte cardiovascular aguda y el uso de azitromicina. Considere equilibrar este riesgo potencial con los beneficios del tratamiento al prescribir ZITROMAX.

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD)

Se han informado casos de diarrea asociada a *Clostridioides 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.

Exacerbación de la Miastenia Gravis

La exacerbación de los síntomas de miastenia gravis y la aparición de un nuevo síndrome miasténico se han informado en pacientes que reciben terapia con azitromicina.

Uso en enfermedades de transmisión sexual

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 debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado y pruebas de seguimiento para estas enfermedades si se confirma la infección.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Prescribir ZITROMAX en ausencia de una infección bacteriana probada o altamente sospechada es poco probable que brinde beneficios al paciente y aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los medicamentos.

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 coadministrarse la azitromicina y los derivados de la ergotamina.

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.

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

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 24%. En los pacientes que reciben tanto azitromicina como antiácidos, los medicamentos 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 y colchicina:

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.

Ergot

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados del ergot (ver Advertencias y Precauciones).

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 glucurónico. 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.

Estudios farmacocinéticos han sido llevados a cabo entre azitromicina y los siguientes medicamentos conocidos 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 rhabdomiólisis en pacientes tratados con azitromicina y con estatinas en la experiencia poscomercialización.

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 poscomercialización, 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/kg de ciclosporina, la ABC_{0-5} y C_{max} de ciclosporina resultantes demostraron ser significativamente elevadas. Consecuentemente, se debe tener cuidado antes de considerar la administración simultánea de estos medicamentos. Si la administración conjunta de estos medicamentos 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 cambios 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 los medicamentos.

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).

Sildenafil

En voluntarios masculinos sanos normales, no hubo evidencia de un efecto de la azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre la ABC y C_{max} de sildenafil o su metabolito principal.

Terfenadina

Los estudios farmacocinéticos no reportaron evidencia de una interacción entre azitromicina y terfenadina. Se han reportado raros casos donde la posibilidad de dicha interacción no podría ser completamente excluida, sin embargo, no hubo evidencia específica de que dicha interacción hubiera ocurrido.

Teofilina

No hay prueba de una interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando la azitromicina y teofilina son administradas en forma conjunta a voluntarios sanos.

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg de azitromicina el Día 1º y 250 mg el Día 2º con 0,125 mg de triazolam en el Día 2º, no tuvo efecto significativo sobre ninguna de las variables farmacocinéticas para triazolam comparado con triazolam y placebo.

Trimetoprima/sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima/sulfametoxazol DS (160 mg/800 mg) durante 7 días con 1200 mg de azitromicina el Día 7º no tuvo efecto significativo sobre las concentraciones máximas, la exposición total o la excreción urinaria de trimetoprima o sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a aquellas vistas en otros estudios.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de la literatura publicada y la experiencia posterior a la comercialización durante varias décadas con el uso de azitromicina en mujeres embarazadas no han identificado ningún riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos (ver Datos). Los estudios de toxicidad para el desarrollo con azitromicina en ratas, ratones y conejos no mostraron malformaciones fetales inducidas por el fármaco en dosis de hasta 4, 2 y 2 veces, respectivamente, una dosis diaria de 500 mg en humanos adultos según el área de superficie corporal. Se observó una disminución de la viabilidad y un retraso en el desarrollo en las crías de ratas preñadas a las que se administró azitromicina desde el día 6 de gestación hasta el destete en una dosis equivalente a 4 veces la dosis diaria de 500 mg en humanos adultos según el área de superficie corporal (ver Datos).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en humanos

Los datos disponibles de estudios observacionales publicados, series e informes de casos durante varias décadas no sugieren un mayor riesgo de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos con el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Las limitaciones de estos datos incluyen la falta de aleatorización y la incapacidad de controlar los factores de confusión, como la enfermedad materna subyacente y el uso materno de medicamentos concomitantes.

Datos de animales

La azitromicina administrada durante el período de organogénesis no causó malformaciones fetales en ratas y ratones a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (moderadamente tóxica para la madre). Según el área de superficie corporal, esta dosis es aproximadamente 4 (ratas) y 2 (ratones) veces la dosis diaria de 500 mg en humanos adultos. En conejos a los que se administró azitromicina en dosis orales de 10, 20 y 40 mg/kg/día durante la organogénesis, se observó una reducción del peso corporal materno y del consumo de alimentos en todos los grupos; no se observó evidencia de fetotoxicidad o teratogenicidad con estas dosis, la más alta de las cuales se estima en 2 veces la dosis diaria de 500 mg en humanos adultos según el área de superficie corporal.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal, se administró azitromicina por vía oral a ratas preñadas desde el día 6 de gestación hasta el destete en dosis de 50 o 200 mg/kg/día. Se observó toxicidad materna (reducción del consumo de alimentos y aumento de peso corporal; aumento del estrés durante el parto) con la dosis más alta. Se observaron efectos en la descendencia con 200 mg/kg/día durante el período de desarrollo posnatal (disminución de la viabilidad, retraso en los puntos de referencia del desarrollo). Estos efectos no se observaron en un estudio pre y posnatal en ratas cuando se administraron por vía oral hasta 200 mg/kg/día de azitromicina a partir del día 15 de gestación hasta el destete.

Lactancia

Resumen de riesgos

La azitromicina está presente en la leche humana (ver Datos). Se han informado reacciones adversas no graves en lactantes después de la administración materna de azitromicina (ver Consideraciones clínicas). No hay datos disponibles sobre los efectos de la azitromicina en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre de recibir ZITROMAX y cualquier efecto adverso potencial en el lactante a causa de ZITROMAX o de la afección materna subyacente.

Consideraciones clínicas

Aconseje a las mujeres que vigilen al bebé amamantado en busca de diarrea, vómitos o erupción cutánea.

Datos

Se midieron las concentraciones de azitromicina en leche materna en 20 mujeres después de recibir una dosis oral única de 2 g de azitromicina durante el trabajo de parto. Las muestras de leche materna recolectadas en los días 3 y 6 posparto, así como en las semanas 2 y 4 posparto, revelaron la presencia de azitromicina en la leche materna hasta 4 semanas después de la administración de la dosis. En otro estudio, se administró una dosis única de 500 mg de azitromicina por vía intravenosa a 8 mujeres antes de la incisión para la cesárea. Las muestras de leche materna (calostro) obtenidas entre 12 y 48 horas después de la dosificación revelaron que la azitromicina persistió en la leche materna hasta 48 horas.

Uso geriátrico

En ensayos clínicos de dosis múltiples de azitromicina oral, el 9% de los pacientes tenían al menos 65 años (458/4949) y el 3% de los pacientes (144/4949) tenían al menos 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles al desarrollo de torsades de pointes que los pacientes más jóvenes (ver Advertencias y Precauciones).

Uso pediátrico

(Consulte las secciones de Indicaciones y Dosificación - Modo de Administración).

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en el tratamiento de pacientes pediátricos con edades inferiores a los 6 meses que padezcan otitis media aguda, sinusitis bacteriana aguda y neumonía adquirida en la comunidad. Los ensayos adecuados y bien controlados en adultos respaldan la administración de ZITROMAX para el tratamiento de sinusitis bacteriana aguda y neumonía adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos (6 meses de edad en adelante).

Faringitis/amigdalitis: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con faringitis/amigdalitis.

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS

No existen evidencias que sugieran que ZITROMAX pueda tener un efecto en la capacidad de conducir u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del prospecto:

- Hipersensibilidad (ver Advertencias y Precauciones)
- Hepatotoxicidad (ver Advertencias y Precauciones)
- Estenosis pilórica hipertrófica infantil (ver Advertencias y Precauciones).
- Prolongación del intervalo QT (ver Advertencias y Precauciones).
- Muerte cardiovascular (ver Advertencias y Precauciones).
- Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) (ver Advertencias y Precauciones)
- Exacerbación de Miastenia Gravis (ver Advertencias y Precauciones).

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En los ensayos clínicos, la mayoría de los efectos secundarios informados fueron de intensidad leve a moderada y fueron reversibles al suspender el medicamento. Se informaron reacciones adversas potencialmente graves de angioedema e ictericia colestática. Aproximadamente el 0,7% de los pacientes (adultos y pacientes pediátricos) de los ensayos clínicos de dosis múltiples de 5 días interrumpieron la terapia con ZITROMAX debido a reacciones adversas relacionadas con el tratamiento. En adultos que recibieron 500 mg/día durante 3 días, la tasa de interrupción debido a reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fue del 0,6%. En ensayos clínicos en pacientes pediátricos que recibieron 30 mg/kg, ya sea como una dosis única o durante 3 días, la interrupción de los ensayos debido a reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fue aproximadamente del 1%. La mayoría de las reacciones adversas que conducen a la interrupción se relacionaron con el tracto gastrointestinal, por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal.

Adultos

Regímenes de dosis múltiples: en general, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más comunes en pacientes adultos que recibieron regímenes de dosis múltiples de ZITROMAX se relacionaron con el sistema gastrointestinal con diarrea/heces blandas (4 a 5%), náuseas (3%) y dolor abdominal (2 a 3%) siendo el más frecuentemente reportado.

No se produjeron otras reacciones adversas en pacientes con regímenes de dosis múltiples de ZITROMAX con una frecuencia superior al 1%. Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de 1% o menos incluyeron lo siguiente:

Cardiovascular: palpitaciones, dolor torácico.

Gastrointestinales: dispepsia, flatulencia, vómitos, melena e ictericia colestática.

Genitourinario: Candidiasis, vaginitis y nefritis.

Sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, vértigo y somnolencia.

General: fatiga.

Alérgico: erupción cutánea, prurito, fotosensibilidad y angioedema.

Régimen de dosis única de 1 gramo: En general, las reacciones adversas más comunes en pacientes que recibieron un régimen de dosis única de 1 gramo de ZITROMAX se relacionaron con el sistema gastrointestinal y se informaron con mayor frecuencia que en pacientes que recibieron el régimen de dosis múltiple.

Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con un solo régimen de dosificación de 1 gramo de ZITROMAX con una frecuencia de 1% o más incluyeron diarrea/heces blandas (7%), náuseas (5%), dolor abdominal (5%), vómitos (2%), dispepsia (1%) y vaginitis (1%).

Régimen de dosis única de 2 gramos: En general, las reacciones adversas más comunes en pacientes que recibieron una dosis única de 2 gramos de ZITROMAX se relacionaron con el sistema gastrointestinal. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes en este estudio con una frecuencia de 1% o más incluyeron náuseas (18%), diarrea/heces blandas (14%), vómitos (7%), dolor abdominal (7%), vaginitis (2%), dispepsia (1%) y mareos (1%). La mayoría de estas quejas fueron de naturaleza leve.

Pacientes pediátricos

Regímenes de dosis únicas y múltiples: los tipos de reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron comparables a los observados en adultos, con diferentes tasas de incidencia para los regímenes de dosis recomendados en pacientes pediátricos.

Otitis media aguda: para el régimen de dosificación total recomendado de 30 mg/kg, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) atribuidas al tratamiento fueron diarrea, dolor abdominal, vómitos, náuseas y erupción cutánea (ver Dosificación – Modo de Administración).

La incidencia, basada en el régimen de dosificación, se describe en la tabla a continuación:

| Régimen de dosificación | Diarrea % | Dolor abdominal % | Vómitos % | Náusea % | Erupción cutánea % |
|-------------------------|-----------|-------------------|-----------|----------|--------------------|
| 1 día | 4,3% | 1,4% | 4,9% | 1,0% | 1,0% |
| 3 días | 2,6% | 1,7% | 2,3% | 0,4% | 0,6% |
| 5 días | 1,8% | 1,2% | 1,1% | 0,5% | 0,4% |

Neumonía adquirida en la comunidad: para el régimen de dosificación recomendado de 10 mg/kg en el día 1 seguido de 5 mg/kg en los días 2-5, las reacciones adversas más frecuentes atribuidas al tratamiento fueron diarrea, heces blandas, dolor abdominal, vómitos, náuseas, y erupción.

La incidencia se describe en la tabla a continuación:

| Régimen de dosificación | Diarrea % | Dolor abdominal % | Vómitos % | Náusea % | Erupción cutánea % |
|-------------------------|-----------|-------------------|-----------|----------|--------------------|
| 5 días | 5,8% | 1,9% | 1,9% | 1,9% | 1,6% |

Faringitis/Tonsilitis: para el régimen de dosificación recomendado de 12 mg/kg en los días 1-5, las reacciones adversas más frecuentes atribuidas al tratamiento fueron diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas y dolor de cabeza.

La incidencia se describe en la tabla a continuación:

| Régimen de dosificación | Diarrea % | Dolor abdominal % | Vómitos % | Náusea % | Erupción cutánea % | Dolor de cabeza % |
|-------------------------|-----------|-------------------|-----------|----------|--------------------|-------------------|
| 5 días | 5,4% | 3,4% | 5,6% | 1,8% | 0,7% | 1,1% |

Con cualquiera de los regímenes de tratamiento, no se produjeron otras reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con ZITROMAX con una frecuencia superior al 1%. Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de 1% o menos incluyeron lo siguiente:

Cardiovascular: dolor en el pecho.

Gastrointestinales: dispepsia, constipación, anorexia, enteritis, flatulencia, gastritis, ictericia, heces blandas y candidiasis oral.

Hematológicos y linfáticos: anemia y leucopenia.

Sistema nervioso: dolor de cabeza (dosis de otitis media), hipercinesia, mareos, agitación, nerviosismo e insomnio.

General: fiebre, edema facial, fatiga, infección micótica, malestar general y dolor.

Alérgico: erupción y reacción alérgica.

Respiratorio: tos, faringitis, derrame pleural y rinitis.

Piel y apéndices: eccema, dermatitis fúngica, prurito, sudoración, urticaria y erupción vesiculobullosa.

Sentidos especiales: conjuntivitis.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación del uso de azitromicina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Las reacciones adversas notificadas con azitromicina durante el período posterior a la comercialización en pacientes adultos y/o pediátricos para los que no se puede establecer una relación causal incluyen:

Alérgico: artralgia, edema, urticaria y angioedema.

Cardiovascular: arritmias que incluyen taquicardia ventricular e hipotensión. Ha habido informes de prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y muerte cardiovascular.

Gastrointestinales: anorexia, constipación, dispepsia, flatulencia, vómitos/diarrea, colitis pseudomembranosa, pancreatitis, candidiasis oral, estenosis pilórica y reportes de decoloración de la lengua.

General: astenia, parestesia, fatiga, malestar general y anafilaxia.

Genitourinario: nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda y vaginitis.

Hematopoyético: trombocitopenia.

Hígado/biliar: función hepática anormal, hepatitis, ictericia colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática. (ver Advertencias y Precauciones)

Sistema nervioso: convulsiones, mareos/vértigo, dolor de cabeza, somnolencia, hiperactividad, nerviosismo, agitación y síncope.

Psiquiátrico: reacción agresiva y ansiedad.

Piel/apéndices: Prurito, reacciones cutáneas graves que incluyen eritema multiforme, pustulosis exantemática generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y Reacción al Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).

Sentidos especiales: trastornos de la audición, incluida la pérdida auditiva, sordera y/o tinnitus e informes de trastornos y/o pérdida en el sabor/olfato.

ANORMALIDADES DE LABORATORIO:

Adultos

En los estudios clínicos se observaron anomalías significativas (independiente de la relación con el medicamento):

- 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 5000 pacientes, cuatro 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.

Pacientes Pediátricos

Regímenes de uno, tres y cinco días

Datos de laboratorio recopilados de ensayos clínicos comparativos donde se emplearon dos regímenes de 3 días (30 mg/kg o 60 mg/kg en dosis divididas durante 3 días), o dos regímenes de 5 días (30 mg/kg o 60 mg/kg en dosis divididas durante 5 días) fueron similares para los regímenes de azitromicina y todos los comparadores combinados, con la mayoría de las anomalías clínicamente significativas de laboratorio que ocurren con incidencias de 1-5%. Los datos de laboratorio para pacientes que recibieron 30 mg/kg como una dosis única se recogieron en un solo ensayo centralizado. En ese ensayo, se observó un recuento absoluto de neutrófilos entre 500-1500 células/mm³ en 10/64 pacientes que recibieron 30 mg/kg como dosis única, 9/62 pacientes que recibieron 30 mg/kg administrados durante 3 días y 8/63 pacientes comparadores. Ningún paciente tuvo un recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/mm³.

En los estudios clínicos que involucraron más de 4700 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 10 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 600 mg de polvo para reconstituir 15 ml de suspensión oral.

Elaborado por: Haupt Pharma Latina S.r.L., Latina, Italia

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 40.979

Directora Técnica: Farmacéutica María Cecilia Lezcano

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

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 29/Nov/2021



SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-33066362 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.25 08:59:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.25 08:59:25 -03:00