

# NITAZINE

Nitazoxanida 100 mg/5 mL  
**Polvo para Suspensión Oral**

## COMPOSICIÓN

Cada 5 mL de suspensión reconstituida contiene:

Nitazoxanida..... 100 mg

Excipientes c.s.p..... 5 mL

## FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

NITAZINE 100mg/5mL Polvo para Suspensión Oral contienen el ingrediente activo, la nitazoxanida, un antiprotozoario sintético para la administración oral.

NITAZINE 100mg/5mL Polvo para suspensión oral está indicado para el tratamiento de la diarrea causada por *Giardia lamblia* o *Cryptosporidium parvum* en pacientes de 1 año de edad y mayores.

### Limitaciones de uso

Nitazoxanida no ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la diarrea causada por *Cryptosporidium parvum* en pacientes infectados por el VIH o inmunodeficientes.

## DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

### Dosis y forma de administración

**Tabla 1. Dosis recomendada**

Edad	Dosificación	Duración
1-3 años	5 mL de NITAZINE Polvo para suspensión oral (100 mg nitazoxanida) cada 12 horas con los alimentos.	3 días
4-11 años	10 mL de NITAZINE Polvo para suspensión oral (200 mg nitazoxanida) cada 12 horas con los alimentos.	
≥ 12 años	25 mL de NITAZINE Polvo para suspensión oral (500 mg nitazoxanida) cada 12 horas con los alimentos.	

### 4.2.2 Modo de preparación de la suspensión:

1. Agitar el frasco hasta que el polvo se desprenda del fondo de las paredes.
  2. Agregar aproximadamente la mitad de agua hervida fría requerida para la reconstitución y agitar vigorosamente para suspender el polvo.
  3. Completar el volumen de agua hasta la marca indicada en la etiqueta y agitar nuevamente para homogenizar la suspensión. La suspensión quedará lista para su uso.
- Mantener el recipiente bien cerrado, y agitar bien la suspensión antes de cada administración.

## CONTRAINDICACIONES

NITAZINE 100mg/5mL Polvo para suspensión oral está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad previa a la nitazoxanida o cualquier otro excipientes de la formulación.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

### Pediátrico

La seguridad y eficacia de Nitazoxanida 100mg/5mL Polvo para suspensión oral para el tratamiento de la diarrea causada por *G. lamblia* o *C. parvum* en pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad se ha establecido sobre la base de tres (3) estudios controlados, aleatorizados con 104 sujetos pediátricos tratados con Nitazoxanida 100mg/5mL Polvo para suspensión oral. Además, la seguridad y eficacia de Nitazoxanida 100mg/5mL Polvo para suspensión oral para el tratamiento de la diarrea causada por *G. lamblia* o *C. parvum* en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad se ha establecido basado en dos estudios (2) controlados aleatorios con 44

sujetos pediátricos tratado con Nitazoxanida 100 mg/5 mL Polvo para suspensión oral. [Ver Estudios Clínicos 7]

No ha sido estudiado la seguridad y eficacia de Nitazoxanida 100mg/5mL Polvo para suspensión oral en pacientes pediátricos menores de un año de edad.

#### Geriátrico

Los estudios clínicos de Nitazoxanida Polvo para Suspensión Oral no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años y más de edad para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, la mayor frecuencia de disminución hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia de fármacos en pacientes de edad avanzada debe ser considerada cuando se prescriba NITAZINE 100 mg/5 mL Polvo para suspensión oral.

#### Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de la nitazoxanida en pacientes con función hepática o renal comprometida.

#### Pacientes Infeccionados VIH o Pacientes Inmunodeficientes

Nitazoxanida no se ha estudiado para el tratamiento de la diarrea causada por *G. lamblia* en pacientes infectados por el VIH o inmunodeficientes. Nitazoxanida no ha demostrado ser superior al placebo para el tratamiento de la diarrea causada por *C. parvum* en pacientes infectados por el VIH o inmunodeficientes [ver Estudios clínicos (7)].

### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

**Fármacos altamente proteínicos con estrechos índices terapéuticos:** Tizoxanida (el metabolito activo de la nitazoxanida) se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (> 99,9%). Por lo tanto, el seguimiento de reacciones adversas cuando se administra la nitazoxanida simultáneamente con otros fármacos unidos a proteínas altamente plasmáticos con índices terapéuticos estrechos, pueden producirse como competencia por los sitios de unión (por ejemplo, warfarina).

Los estudios *In vitro* demostraron que tizoxanida no tiene ningún efecto inhibitorio significativo sobre las enzimas del citocromo P450.

### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

Embarazo: No hay datos con Nitazoxanida 100 mg/5 mL Polvo para suspensión oral en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al fármaco. No se observó teratogenicidad o toxicidad fetal en estudios de reproducción en animales con administración de la nitazoxanida a ratas preñadas y conejos durante la organogénesis a exposiciones de 30 y 2 veces, respectivamente, la exposición a la dosis humana máxima recomendada de 500 mg dos veces al día en base al área de superficie corporal (ASC).

En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente.

#### Datos en animales:

Nitazoxanida se administró oralmente a ratas preñadas a dosis de 0, 200, 800 o 3200 mg/kg/día en los días de gestación 6 a 15. La nitazoxanida no produjo evidencia de toxicidad materna sistémica cuando se administra una vez al día a través de una sonda oral a ratas hembras embarazadas en los niveles hasta 3200 mg/kg/día durante el período de organogénesis.

En conejos, la nitazoxanida administrada en dosis de 0, 25, 50, o 100 mg/kg/día en los días 7 a 20 de gestación. El tratamiento oral a conejas preñadas con nitazoxanida durante la organogénesis dio como resultado toxicidad materna mínimo y no hay anomalías fetales externos.

Lactancia: No hay información sobre la presencia de la nitazoxanida en la leche humana, los efectos sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche están disponibles. El desarrollo y los beneficios para la salud de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre por Nitazoxanida 100 mg/5 mL Polvo para suspensión oral y los posibles efectos adversos sobre el lactante por parte de Nitazoxanida 100 mg/5 mL Polvo para suspensión oral o de la condición materna subyacente.

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

No se han reportado.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente

con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de Nitazoxanida se evaluó en 2177 sujetos de 12 meses de edad y mayores, no infectados por VIH, que recibieron Nitazoxanida 100 mg/5 mL Polvo para suspensión oral a la dosis recomendada durante al menos tres días. En ensayos clínicos controlados agrupados que implican 536 sujetos no infectados por el VIH tratados con Nitazoxanida 100 mg/5 mL Polvo para suspensión oral, **las reacciones adversas más comunes fueron dolor abdominal, dolor de cabeza, cromaturia y náuseas (> 2%).**

Se analizaron por separado los datos de seguridad para 280 sujetos no infectados por VIH  $\geq 12$  años de edad que recibieron Nitazoxanida a la dosis recomendada durante al menos tres días en 5 ensayos clínicos controlados placebo y para 256 sujetos no infectados por VIH de 1 a 11 años de edad en 7 ensayos clínicos controlados.

No hubo diferencias entre las reacciones adversas reportadas en los sujetos tratados con Nitazoxanida basándose en la edad.

#### Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Nitazoxanida. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. La siguiente es una lista de reacciones adversas notificadas espontáneamente con Nitazoxanida que no fueron incluidos en los listados de los ensayos clínicos:

*Trastornos gastrointestinales:* Diarrea, enfermedad de reflujo gastroesofágico

*Trastornos del sistema nervioso:* mareo

*Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos:* disnea

*Trastornos del tejido subcutáneo y Piel:* erupción cutánea, urticaria

#### **Comunicación de efectos adversos:**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **SOBREDOSIS**

Está disponible información limitada sobre la sobredosis de nitazoxanida. Las dosis orales únicas de hasta 4000 mg nitazoxanida se han administrado a voluntarios adultos sanos sin efectos adversos significativos. En el caso de sobredosis, puede ser apropiado el lavado gástrico poco después de la administración oral. Los pacientes deben ser observados y recibir un tratamiento sintomático y de soporte.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con Nitazoxanida. Debido a que la tizoxanida está fuertemente unida a las proteínas (> 99.9%), es poco probable que la diálisis reduzca significativamente las concentraciones plasmáticas del medicamento.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **Propiedades farmacodinámicas**

La nitazoxanida es un antiprotozario.

La actividad antiprotozoario de la nitazoxanida es debido a la interferencia con el piruvato ferredoxina oxidoreductasa (PFOR), enzima dependiente de la reacción de transferencia de electrones que es esencial para el metabolismo energético anaeróbico. Los estudios han demostrado que la enzima PFOR de *G. lamblia* reduce directamente la nitazoxanida por la transferencia de electrones en ausencia de la ferredoxina. La secuencia del ADN de la proteína PFOR de *C. parvum* parece ser similar a la de *G. lamblia*.

La interferencia con la reacción de transferencia de electrones en la enzima dependiente PFOR, parece no ser la única vía por la que nitazoxanida exhibe su actividad antiprotozoaria.

#### **Actividad antimicrobiana**

La nitazoxanida y su metabolito tizoxanida, son activos in vitro, en la inhibición del crecimiento de (i) esporozoitos y/o quistes de *C. parvum* y (ii) los trofozoítos de *G. lamblia*.

## **Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Dosificación individual: Después de la administración oral Nitazoxanida 100 mg/5mL Polvo Suspensión Oral, el fármaco original, la nitazoxanida, no se detecta en el plasma. Los parámetros farmacocinéticos de los metabolitos, tizoxanida y tizoxanida glucurónido se muestran a continuación en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Valores medios ( $\pm$  SD) de los parámetros farmacocinéticos en plasma de tizoxanida y glucurónido tizoxanida tras la administración de una dosis única de Nitazoxanida Polvo para Suspensión Oral con el alimento a pacientes  $\geq$  1 año de edad

		Tizoxanida			Tizoxanida glucurónido		
Edad	C <sub>max</sub>	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	*T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> ( $\mu$ g•hr/mL)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	*T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> ( $\mu$ g•hr/mL)
1-3 años	100 mg	3.11 (2,0)	3.5 (2-4)	11.7 (4.46)	3.64 (1.16)	4.0 (3-4)	19.0 (5.03)
4-11 años	200 mg	3.00 (0,99)	2.0 (1-4)	13.5 (3.3)	2.84 (0.97)	4.0 (2-4)	16.9 (5.00)
$\geq$ 18 años	500 mg	5.49 (2,06)	2.5 (1-5)	30.2 (12.3)	3.21 (1.05)	4.0 (2.5-6)	22.8 (6.49)

\* T<sub>max</sub> se muestra como Promedio (Rango)

### BIODISPONIBILIDAD:

Nitazoxanida 100 mg/5 mL Polvo para Suspensión Oral no es bioequivalente a Nitazoxanida Tabletas. La biodisponibilidad relativa de la suspensión en comparación con Nitazoxanida Tableta fue de 70%.

Cuando Nitazoxanida 100 mg/5 mL Polvo para Suspensión Oral se administra con los alimentos, la AUC<sub>t</sub> de tizoxanida y tizoxanida glucurónido se incrementa en aproximadamente 45 - 50% y la C<sub>max</sub> se incrementa en  $\leq$  10 %.

Nitazoxanida 100 mg/5 mL Polvo para Suspensión Oral fue administrada con los alimentos en los ensayos clínicos y por lo tanto se recomienda ser administrado con los alimentos. [Ver Dosificación y administración (4.2)].

### Distribución

En el plasma, más del 99% de tizoxanida se une a proteínas.

### Eliminación

**Metabolismo:** Después de la administración oral en humanos, la nitazoxanida se hidroliza rápidamente a un metabolito activo, tizoxanida (desacetil-nitazoxanida). Tizoxanida entonces sufre una conjugación, principalmente por glucuronidación.

**Excreción:** Tizoxanida se excreta en la orina, bilis y las heces, y el glucurónido de tizoxanida se excreta en la orina y la bilis. Aproximadamente dos tercios de la dosis oral de la nitazoxanida se excreta en las heces y un tercio en la orina.

### Poblaciones específicas

**Los pacientes pediátricos:** La farmacocinética de tizoxanida y tizoxanida glucurónido tras la administración de Nitazoxanida 100 mg/5 mL Polvo para Suspensión Oral en pacientes pediátricos de 1 - 11 años de edad se proporciona más arriba en la Tabla 2.

## **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo de carcinogenicidad.

### Mutagénesis

La nitazoxanida no fue genotóxico en el ensayo de aberración de las células cromosómica del ovario de hámster chino (CHO) o el ensayo de micronúcleo de ratón. La nitazoxanida fue genotóxico en una cepa de ensayo (TA 100) en el ensayo de mutación bacteriana de Ames.

### Deterioro de la fertilidad

La nitazoxanida no afectó negativamente a la fertilidad en machos o hembras de ratas a dosis de 2400 mg/kg/día (aproximadamente 20 veces la dosis clínica en adultos, ajustado por área de superficie corporal).

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Lista de excipientes**

Colorante rojo FDC N°40 CI 16035, dióxido de silicio coloidal, benzoato de sodio, saborizante fresa, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio dihidrato, goma xantana, sucralosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, manitol.

### **Tiempo de vida útil**

2 años.

No utilizar posterior a la fecha de vencimiento indicada en el envase.

### **Conservación de NITAZINE 100mg/5 mL Polvo para Suspensión Oral**

El producto debe ser almacenado a una temperatura no mayor a 30°C.

Después de la reconstitución, la suspensión es estable a temperatura de 15-30 °C durante 7 días, después de lo cual cualquier porción no utilizada debe ser desechada.

Mantener fuera del alcance de los niños.

### **Responsable de la fabricación**

Laboratorios Portugal S.R.L.

### **Titular de la autorización de comercialización**

**INTIPHARMA S.A.C.**

Lima -Perú