

Cronopen® Azitromicina

Comprimidos recubiertos Suspensión oral extemporánea

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada



Fórmulas:

Cada comprimido recubierto contiene: núcleo: Azitromicina dihidrato (equivalente a 500 mg de Azitromicina base) 524,03 mg. Exc.: celulosa microcristalina pH 101; polivinilpirrolidona K 30; Ac-Di-sol (crosacámero sódico); louril sulfato de sodio; estearato de magnesio; colorante indigo carmin loca aluminina; talco. Cubierta: hidroxipropilmeciluloso 5; polietilenoglicol 6000; dióxido de titanio; talco; colorante indigo carmin loca aluminina; lactosa hidratada; metilparabeno.

Cada frasco de polvo para preparar 15 ml de suspensión extemporánea contiene: Azitromicina dihidrato 0,693 g. Exc.: sacarosa; fosfato trisódico anhídrico; goma xánfica; ciclamato de sodio; sacarina sódica; glicirrínido de sodio; almíbar de maíz pregalatínizado; hidroxipropilmeciluloso; esencia de frutilla; esencia de vainilla; esencia de banana.

Cada frasco de polvo para preparar 10 ml contiene: sorbitol (70%); propileneglicol; metilparabeno; propilparabeno; agua purificada.

Una vez reconstituido la suspensión, cada 5 ml contiene 200 mg de Azitromicina expresado como base.

Cada frasco de polvo para preparar 30 ml de suspensión extemporánea contiene: Azitromicina dihidrato 1,386 g. Exc.: sacarosa; fosfato trisódico anhídrico; goma xánfica; ciclamato de sodio; sacarina sódica; glicirrínido de sodio; almíbar pregalatínizado; hidroxipropilmeciluloso; esencia de frutilla; esencia de vainilla; esencia de banana.

Cada frasco diluyente de 20 ml contiene: sorbitol (70%); propileneglicol; metilparabeno; propilparabeno; agua purificada.

Acción terapéutica:
Antibiótico. Clasificación ATC: J01FA10.

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes cursando infecciones, de carácter leve a moderado causadas por microorganismos susceptibles.

Adultos:

- Neumonía aguda adquirida de la comunidad leve en pacientes en que esté indicada la terapéutica por vía oral.
- Faringitis/ amigdalitis (segunda línea de terapia).
- Infecciones de piel y partes blandas (no complicada).
- Exacerbaciones bacterianas agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve a moderado.
- Sinusitis bacteriana Aguda.
- Enfermedad por chancroide en hombres.
- Uretritis y cervicitis (no gonocócica y gonocócica)

Niños:

- Oftisis media aguda
- Sinusitis bacteriana aguda
- Neumonía aguda adquirida de la comunidad leve en pacientes en que esté indicada la terapéutica por vía oral.

Acción farmacológica:

La Azitromicina es un azalídeo, una subclase de los antibióticos macrólidos. La Azitromicina es derivada de la eritromicina, sin embargo difiere químicamente de la eritromicina en que un grupo metilo sustituye a un dímero de nitrógeno y éste se incorpora dentro del anillo lactona. Su fórmula molecular es C₃₈ H₇₂ N₂ O₁₂ y su peso molecular es de 749,00. Luego de la administración oral se absorbe rápidamente. Si se administra junto con las comidas la biodisponibilidad puede reducirse hasta en un 50%. La distribución es rápida y amplia, resultando una mayor concentración de la droga en los tejidos que en el plasma. El significado clínico de estos diferenciales es desconocido, sin embargo y de acuerdo con el estudio tisular, luego de una dosis oral única de 500 mg, las concentraciones en órgano blanco como el pulmón, las amigdalas y la próstata, superan los valores de la C_M 90 para los patógenos más comunes. La unión a proteínas plasmáticas es variable según el rango de exposición (51% a 7%). La concentración plasmática máxima se alcanza en 2 a 3 horas. La vía de eliminación más importante, predominantemente como droga sin modificar, es la biliar.

Solo un 6% de la dosis administrada es excretada sin modificar por orina, luego de una semana. Se han encontrado unos 10 metabolitos, formados mediante procesos de N y O demetilación, hidroxilación de la desoxicumarina y del anillo glucónico. El tiempo de vida plasmática terminal, refleja estrictamente el tiempo de vida media de deplección tisular, a sobre 2 a 4 días.

La Azitromicina actúa por unión a la subunidad ribosomal 50 S de las bacterias sus-

ceptibles, interferiendo de esta manera con la síntesis proteica bacteriana. La síntesis de díodo nucleico no es afectada.

La Azitromicina se concentra en los fagocitos y fibroblastos como está demostrado por técnicas de incubación *in vitro*. Usando tal metodología, el radio de concentración intracelular a extracelular fue > > 30 después de una hora de incubación. Los estudios *in vivo* sugieren que la concentración en los fagocitos puede contribuir a la distribución de la droga en los tejidos inflamados.

La Azitromicina ha sido activa contra la mayoría de los aislamientos de los siguientes microorganismos, ambos *in vitro* y en infecciones clínicas.

Staphylococcus aureus; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*.

La Azitromicina demuestra resistencia cruzada con cepas gram positivas eritromicina resistentes. La mayoría de las cepas de Enterococo fecal y estafilococos meticilino resistentes son resistentes a Azitromicina.

Microorganismos cerebros y facultativos gram negativos: *Haemophilus ducreyi*; *Haemophilus influenzae*; *Moraxella catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*.

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

La producción de beta lactamasas no tiene efecto sobre la actividad de Azitromicina.

Patología:

Adultos:

- Neumonía aguda adquirida de la comunidad leve en pacientes que se encuentran en condiciones para recibir tratamiento por vía oral, 500 mg como dosis única el primer día, seguido de 250 mg/día desde el día 2 al día 5.

- Faringitis/amigdalitis (segunda línea de terapia) 500 mg/día durante 3 días consecutivos, 500 mg como dosis única el primer día, seguido de 250 mg/día desde el día 2 al día 5.

- Infecciones de piel y partes blandas (no complicada) 500 mg como dosis única el primer día, seguido de 250 mg desde el día 2 al día 5.

- Exacerbaciones bacterianas agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve a moderado 500 mg como dosis única el primer día, seguido de 250 mg/día desde el día 2 al día 5.

- Sinusitis bacteriana aguda 500 mg/día durante 3 días.

- Enfermedad por chancroide en hombres: 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.

Niños: Azitromicina suspensión oral puede ser tomada con o sin alimentos.

- Oftisis media aguda: la dosis recomendada de Azitromicina para suspensión oral en el tratamiento de pacientes pediátricos con oftisis media aguda es de 30 mg/kg/día como dosis única o 10 mg/kg como dosis única el primer día seguida de 5 mg/kg/día desde el día 2 al día 5.

- Sinusitis bacteriana aguda: la dosis recomendada de Azitromicina para suspensión oral para el tratamiento de pacientes pediátricos con sinusitis bacteriana aguda es de 10 mg/kg una vez por día durante 3 días.

- Neumonía adquirida de la comunidad: la dosis recomendada de Azitromicina para suspensión oral para el tratamiento de pacientes pediátricos con neumonía adquirida en la comunidad es de 10 mg/kg como dosis única el primer día seguida de 5 mg/kg desde el día 2 al día 5.

No es necesario ajustar la dosificación en los casos de insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 40 ml/min), sin embargo, debe usarse con precaución en casos de insuficiencia renal grave (no se dispone de estudios adecuados respecto al uso de Azitromicina en pacientes con esta alteración).

Si bien no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de grado leve o moderado, deberá ponerse atención al administrar Cronopen® en casos de insuficiencia hepática.

Contraindicaciones:

Esta contraindicada en casos de hipersensibilidad conocida a la Azitromicina, eritromicina o cualquier antibiótico macrólido.

Advertencias:

Si ocurre algún signo de reacción alérgica, el paciente debe consultar inmediatamente al médico y de ser necesario discontinuar el tratamiento e instituir una terapia adecuada.

No es necesario ajustar la dosificación en los casos de insuficiencia renal leve (creatinina 40 m/l/min), sin embargo, debe usarse con precaución en casos de insuficiencia renal grave (no se dispone de estudios adecuados respecto al uso de Azitromicina en pacientes con esta alteración).

Si bien no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de grado leve o moderado, deberá ponerse atención al administrar *Cronopen®* en casos de insuficiencia hepática.

Se ha reportado raramente reacciones alérgicas serias, incluyendo angioedema, anafilaxia y reacciones dermatológicas incluyendo síndrome de Stevens Johnson y necrolisis tóxica epidémica.

Debido a que la Azitromicina es eliminada principalmente por vía hepática, se debe tener precaución cuando la Azitromicina se administra en pacientes con deterioro de la función hepática.

Debido a que existen datos limitados en personas con filtrado glomerular inferior a 10 ml/min, se debe tener precaución cuando se administra Azitromicina en estos pacientes.

Existen reportes de pacientes con antecedentes de arritmias que posteriormente al inicio del tratamiento con Azitromicina, han experimentado torsada de punto y consecuentemente infarto de miocardio.

La prescripción de Azitromicina en ausencia de indicación de infección bacteriana o prolífatica aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes.

Azitromicina en las dosis recomendadas no debe ser utilizada para el tratamiento de la Sifilis. Los agentes antimicrobianos usados en estas dosis por cortos períodos de tiempo para tratar uretritis no gonocócicas pueden enmascarar o demorar los síntomas de una sifilis en período de incubación. Todos los pacientes con uretritis sexualmente transmisibles o cervicitis deben tener un test serológico para sifilis y cultivos apropiados para gonocrea realizados al momento del diagnóstico.

Se deben realizar tests con cultivos y susceptibilidad antes del tratamiento para determinar el agente causal y su susceptibilidad a Azitromicina. La terapia con Azitromicina puede ser iniciada antes que los resultados de los tests sean conocidos. Una vez que los resultados están disponibles, la terapia antimicrobiana debe ser adecuada apropiadamente.

Precauciones:

Si *Cronopen®* es administrado junto con la ingesta de alimentos disminuye la biodisponibilidad de la Azitromicina (la Cmax se reduce en un 52% y la AUC en un 43%), por lo cual es importante administrarlo 1 hora antes ó 2 horas después de las comidas. La Azitromicina es efectiva en el tratamiento de neumonías debidas a *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes no internados o de consultorio externo.

Azitromicina no debe ser utilizada en pacientes con neumonía moderada o severa en los cuales se juzga inapropiado un tratamiento por vía oral debido a enfermedad moderada o severa o factores de riesgo tales como: pacientes con fibrosis quística, pacientes con infecciones nosocomiales, pacientes con bacteriemia sospechada o conocida, pacientes que requieren hospitalización, ancianos o debilitados, o pacientes con problemas médicos significativos subyacentes que pueden comprometer su habilidad para responder a su enfermedad (incluyendo inmunodeficiencia o asplenia funcional). La colitis pseudomembranosa ha sido reportada con casi todos los agentes antibacterianos y puede presentarse en rango de severidad de enfermedad leve a afebrilidad o presentar diarrea secundaria al uso de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos, altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de Clostridios. Después que se realizó el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, se deben iniciar medidas terapéuticas. Los casos moderados de colitis pseudomembranosa usualmente responden a la discontinuación de las drogas solamente. En casos moderados a severos, es necesario administrar fluidos y electrolitos, suplemento de proteínas y tratamiento con una droga antibacteriana clínicamente efectiva contra la diarrea por Clostridium difficile.

Se recomienda una dura vigilancia en cuanto al eventual surgimiento de superinfecciones con microorganismos no sensibles, incluyendo hongos.

En caso de tratarse de infecciones de transmisión sexual es necesario excluir una infección concomitante con *T. pallidum*.

Uso en pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 2 años. No se han llevado a cabo estudios que evalúen el uso repetitivo de dicho tratamiento en pediatría.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo: Droga categoría B.

No existen estudios adecuados y bien controlados con Azitromicina en mujeres embarazadas, por lo cual *Cronopen®* sólo se administrará durante el embarazo en caso de estricta necesidad y bajo control médico.

Lactancia: no se sabe si la Azitromicina se excreta en leche materna.

Si la mujer está amamantando, el uso de *Cronopen®* se limita a aquellos casos de estricta necesidad y bajo control médico.

Interacciones:

Del uso concomitante de Azitromicina y antiácidos han surgido las siguientes observaciones: los antiácidos que contienen hidróxidos de aluminio y magnesio, reducen la Cmax de la Azitromicina en un 24%, pero no modifican la AUC. La administración de cimetidina (800 mg) dos horas antes de *Cronopen®* no interfiere en la absorción de Azitromicina.

Las siguientes interacciones fueron observadas por el uso concomitante de macrólidos con las siguientes drogas:

- **Teofilina:** la Azitromicina no afecta los niveles plasmáticos ni la farmacocinética de la

teofilina administrada por vía E.V. como dosis única. No se conoce su efecto sobre los niveles plasmáticos y la farmacocinética de la teofilina cuando ésta es administrada en dosis múltiples.

Si embargo, y dado que el uso concomitante de macrólidos y teofilina ha sido asociado al aumento de concentración sérica de teofilina, se recomienda controlar los niveles plasmáticos de teofilina cuando se administra conjuntamente con Azitromicina.

- **Warfarina:** la Azitromicina no afecta el tiempo de protrombina frente a una dosis simple de warfarina.

Debido a que el uso concomitante de macrólidos y warfarina ha sido asociado con un aumento del efecto anticoagulante de esta última, se recomienda controlar el tiempo de protrombina a lo largo del tratamiento conjunto con ambas drogas.

- **Digoxina:** pueden elevarse los niveles plasmáticos del cardiotónico.

- **Ergolamina-dihidroergotamina:** pueden observarse síntomas agudos de toxicidad, caracterizados por vasospasmo periférico.

- **Tizazolam:** puede potenciarse su efecto farmacológico por reducción del clearance.

- **Drogas metabolizadas por el citocromo P450 (carbamazepina, ciclosporina, hexobarbital y fenitoína):** puede aumentar la concentración plasmática de dichas drogas.

Reacciones adversas:

La mayoría de los efectos secundarios observados en los estudios clínicos resultaron de leves a moderados y reversibles al discontinuar la droga.

Los efectos adversos que ocurren con una frecuencia del 1 % o menor incluyen lo siguiente:

- **Cardiovascular:** dolor torácico, palpitaciones.

- **Gastrointestinal:** dispepsia, constipación, anorexia, enteritis, flatulencia, gastritis, ictericia, diarrea (4-5%), melena, ictericia colestásica, vaginitis, náuseas (3%), vómitos y condicidosis oral, dolor abdominal (2-3%).

- **Hematológicas y linfáticas:** anemia y leucopenia.

- **Sistema nervioso:** cefalea, hiperkinésia, mareos, agitación, nerviosismo e insomnio. - General: fiebre, edema facial, fatiga, infección fungica, malestar, dolor, aninalgia, trombocitopenia, nefritis.

- **Alérgicos:** rash y reacciones alérgicas.

- **Respiratorio:** incremento de la tos, faringitis, derrame pleural, rinitis y angioedema.

- **Piel y anexos:** eczema, dermatitis tóxica, prurito, urticaria y rash vesiculobullosa.

- **Órganos de los sentidos:** conjuntivitis, sordera, tinnitus y fotosensibilidad. Si bien no pudo determinarse una relación causal con la Azitromicina en estudios de laboratorio, efectuados durante los estudios clínicos se observaron con una incidencia mayor al 1%: disminución de la hemoglobina, hematocrito, linfocitos, neutrófilos y glucemía; elevación de la CPK, potasio, ALT, GGT, AST, creatinina, glucemía, recuento de plaquetas, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos; con una incidencia menor al 1%: leucopenia, neutrófilos, disminución del sodio, potasio, recuento de plaquetas, elevación de monocitos, basófilos, bicarbonato, fosfatasa alcalina sérica, bilirrubina, LDH y fosfat.

No hay informes de interferencia de Azitromicina con test de laboratorio.

Durante el seguimiento, los cambios en los tests de laboratorio eran reversibles con la suspensión de la medicación.

Antagonismos y antídotos:

No se conocen.

Sobredosificación:

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosificación no tratada.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-2247/6666

- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

Presentaciones:

Comprimidos: envases conteniendo 3, 5 y 6 comprimidos recubiertos.

Suspensión: polvo y solución diluyente para preparar 15 y 30 ml de suspensión extemporánea.

Comprimidos recubiertos: Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C.

Comprimidos: Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Esp. Med. aut. por el Ministerio de Salud

Certificado N° 45 643

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.,

Sangría 2353, CABA.

Dir. Téc.: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.

Última revisión: Marzo/2005

502947-00 1-cs-g

ELEA