



1270



azitromicina di-hidratada

Medley

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 500 mg

Embalagens com 2, 3 e 5 comprimidos revestidos.
USO ADULTO E PEDIÁTRICO- USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

azitromicina (na forma de azitromicina di-hidratada [556,793 mg]) 500 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido
(fosfato de cálcio dibásico, amido, croscarmellose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

• **Ação esperada do medicamento:** a azitromicina é indicada no tratamento de infecções do trato respiratório inferior e superior, infecções da pele e tecidos moles, em otite média e nas doenças sexualmente transmissíveis, devido à clamídia e gonorreia não complicadas. Infecções concomitantes com sífilis devem ser excluídas.

• **Cuidados de armazenamento:** conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade.

• **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial à sua saúde.

• **Gravidez e amamentação:** a azitromicina somente deverá ser utilizada na gravidez e lactação sob estreita supervisão médica. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

• **Cuidados de administração:** a azitromicina pode ser administrada a qualquer hora do dia, inclusive com as refeições. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

• **Interrupção do tratamento:** não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

• **Reações adversas:** informe a seu médico o aparecimento de reações desagradáveis durante o tratamento com azitromicina. As reações adversas mais frequentemente observadas foram: náusea, vômito/diarreia (raramente resultando em desidratação), desconforto abdominal (dor/cólica), dor de cabeça e tontura. Avisar o médico responsável pelo tratamento se reação alérgica ocorrer durante o tratamento com o medicamento. **"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS"**

• **Ingestão concomitante com outras substâncias:** informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

• **Contraindicações:** o produto é contraindicado em indivíduos com história de reações alérgicas ou hipersensibilidade à azitromicina, eritromicina ou a qualquer um dos antibióticos macrolídeos, ou ainda a qualquer componente da fórmula.

A posologia da azitromicina deverá ser totalmente orientada pelo seu médico.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE."

INFORMAÇÃO TÉCNICA

CARACTERÍSTICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A azitromicina é o primeiro antibiótico da classe denominada quimicamente como "azalídeos". Os membros desta classe de droga são derivados da classe dos macrolídeos, através da inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina A.

A azitromicina tem como mecanismo de ação a inibição da síntese protéica bacteriana através de sua ligação com a subunidade ribossomal 50S impedindo assim a translocação dos peptídeos.

A azitromicina demonstra atividade *in vitro* contra uma grande variedade de bactérias, incluindo:

Bactérias aeróbias gram-positivas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococos beta-hemolíticos do grupo A), *Streptococcus pneumoniae*, *estreptococos alfa-hemolíticos* (grupo viridans) e outros estreptococos e *Corynebacterium diphtheriae*.

A azitromicina demonstra resistência cruzada contra cepas gram-positivas resistentes à eritromicina, incluindo *Streptococcus faecalis* (enterococos) e a maioria das cepas de estafilococos metilciclino-resistentes.

Bactérias aeróbias gram-negativas: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter* sp, *Yersinia* sp, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella* sp, *Pasteurella* sp, *Vibrio cholerae* e *parahaemolyticus*, *Pleisiomanas shigelloides*. A atividade contra *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter* sp, *Aeromonas hydrophila* e *Klebsiella* sp é variável e testes de suscetibilidade deverão ser realizados. *Proteus* sp, *Serratia* sp, *Morganela* sp e *Pseudomonas aeruginosa* são frequentemente resistentes.

Bactérias anaeróbias: *Bacteroides fragilis* e *Bacteroides* sp, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* sp e *Peptostreptococcus* sp, *Fusobacterium necrophorum* e *Propionibacterium acnes*.

Organismos de doenças sexualmente transmissíveis: a azitromicina é ativa contra *Chlamydia trachomatis* e também demonstra boa atividade contra *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Haemophilus ducreyi*. Outros organismos: *Borrelia burgdorferi* (agente da doença de Lyme), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Campylobacter* sp e *Listeria monocytogenes*. Patógenos oportunistas associados à infecções causadas pelo vírus HIV: *Mycobacterium avium-intracellulare complex*, *Pneumocystis carinii* e *Toxoplasma gondii*.

Propriedades Farmacocinéticas

Após a administração oral em humanos, a azitromicina é amplamente distribuída pelo corpo; a sua biodisponibilidade é de aproximadamente 37%. O tempo necessário para alcançar os picos de concentração plasmática é de 2-3 horas. A meia-vida plasmática terminal reflete bem a meia-vida de depleção tecidual de 2 a 4 dias. Em voluntários idosos (> 65 anos) foi observado um leve aumento nos valores da área sob a curva (AUC) após um regime de 5 dias quando comparado com o de voluntários jovens (< 40 anos), mas este aumento não foi considerado clinicamente significante, sendo que neste caso ajuste de dose não é recomendado.

Não foi observada qualquer diminuição significante na biodisponibilidade quando a azitromicina comprimidos revestidos foi administrada concomitantemente a uma refeição rica em gorduras, podendo assim ser administrados a qualquer hora do dia, inclusive com as refeições.

Em pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina > 40 mL/min) não há evidência de uma alteração acentuada na farmacocinética sérica da azitromicina quando comparada a pacientes com a função renal normal. Não há dados farmacocinéticos registrados do uso de azitromicina em pacientes com insuficiência renal mais grave.

Em pacientes com insuficiência hepática de grau leve (classe A) a moderado (classe B), não há evidência de uma alteração acentuada na farmacocinética sérica da azitromicina quando comparada a pacientes com a função hepática normal. Nestes pacientes a concentração de azitromicina na urina parece estar aumentada, possivelmente para compensar o *clearance* hepático reduzido.

Os estudos de farmacocinética têm demonstrado níveis acentuadamente maiores de azitromicina nos tecidos do que no plasma (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma), indicando que a droga é fortemente ligada aos tecidos. A concentração nos tecidos-alvo, assim como os pulmões, amídalas e próstata excede a *Cl_M* para a maioria dos patógenos após dose única de 500 mg.

Aproximadamente 12% da dose administrada intravenosamente é excretada na urina em até 3 dias como droga inalterada, sendo a maioria nas primeiras 24 horas. Altíssimas concentrações da droga inalterada têm sido encontradas na bile humana acompanhadas por 10 metabólitos. Comparações nas análises microbiológicas e HPLC nos tecidos sugerem que os metabólitos não participam da atividade microbiológica da azitromicina.

Em estudos animais têm sido observadas altas concentrações de azitromicina nos fagócitos. Em modelos

experimentais, maiores concentrações de azitromicina são liberadas durante a fagocitose ativa do que pelos fagócitos não estimulados. Em modelos animais isto resulta em altas concentrações de azitromicina sendo liberadas para os locais de infecção.

Dados de Segurança Pré-Clinicos

Em estudos animais com altas doses, após administração da droga em uma concentração 40 vezes maior do que a utilizada na prática clínica, observou-se que a azitromicina causa fosfolipidose reversível, geralmente sem consequências toxicológicas visíveis. Não há evidência de que isto seja relevante para uso normal da azitromicina em humanos.

INDICAÇÕES

A azitromicina é indicada em infecções causadas por organismos suscetíveis, em infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia, infecções da pele e tecidos moles, em otite média e infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite.

Nas doenças sexualmente transmissíveis no homem e na mulher, a azitromicina é indicada no tratamento de infecções genitais não complicadas devido a *Chlamydia trachomatis*. É também indicado no tratamento de cancro devido a *Haemophilus ducreyi*, e em infecções genitais não complicadas devido a *Neisseria gonorrhoeae* sem resistência múltipla. Infecções concomitantes com *Treponema pallidum* devem ser excluídas.

CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste produto é contraindicado em indivíduos com história de reações alérgicas ou hipersensibilidade à azitromicina, eritromicina ou a qualquer um dos antibióticos macrolídeos, ou ainda a qualquer componente da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Geral

Assim como ocorre com a eritromicina e outros macrolídeos, têm sido raramente relatadas reações alérgicas sérias incluindo angioedema e anafilaxia (raramente fatal). Algumas destas reações observadas com o uso da azitromicina resultaram em sintomas recorrentes e necessitaram de um maior período de observação e tratamento.

Não há dados registrados do uso de azitromicina em pacientes com *clearance* de creatinina < 40 mL/min; portanto deve-se ter cautela antes de prescrever azitromicina a estes pacientes (vide **Informações Técnicas - Farmacocinética**).

Uma vez que a principal via de excreção da azitromicina é o fígado, o produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunção hepática significante.

Em pacientes recebendo derivados do ergô, o ergotismo tem sido acelerado pela co-administração de alguns antibióticos macrolídeos. Não há dados a respeito da possibilidade de uma interação entre ergô e azitromicina. Entretanto, devido a possibilidade teórica de ergotismo, azitromicina e derivados do ergô não devem ser co-administrados.

Assim como com qualquer preparação de antibiótico, é essencial a constante observação para os sinais de crescimento de organismos não suscetíveis, incluindo fungos.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não há evidências de que azitromicina possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

Uso Durante a Gravidez e Lactação

Estudos reprodutivos em animais demonstraram que a azitromicina atravessa a placenta, mas não revelaram nenhuma evidência de danos ao feto. Não existem dados de secreção no leite materno. A segurança do uso de azitromicina na gravidez e lactação ainda não foi estabelecida, portanto a droga deve ser utilizada nestas pacientes somente quando



0271





1270



alternativas adequadas não estiverem disponíveis.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **antiácidos:** um estudo de farmacocinética avaliou os efeitos da administração simultânea de azitromicina e antiácidos, não sendo observado qualquer efeito na biodisponibilidade total embora o pico de concentração plasmática fosse reduzido em até 30%. Em pacientes que estejam recebendo azitromicina e antiácidos, os mesmos não devem ser administrados simultaneamente.

- **carbamazepina:** em um estudo de interação farmacocinética em voluntários sadios, não foram observados efeitos significantes nos níveis plasmáticos da carbamazepina ou seus metabólitos ativos em pacientes que receberam azitromicina concomitantemente.

- **cimetidina:** foi realizado um estudo de farmacocinética para avaliar os efeitos de dose única de cimetidina administrada duas horas antes da azitromicina. Neste estudo não foram observadas quaisquer alterações na farmacocinética da azitromicina.

- **ciclosporina:** na ausência de dados conclusivos de estudos farmacocinéticos ou clínicos investigando a interação potencial entre azitromicina e ciclosporina, deve-se ter cuidado quando se utilizar estas drogas concomitantemente. Se for necessária a co-administração dessas drogas, os níveis de ciclosporina devem ser monitorizados e a dose deve ser ajustada de acordo.

- **digoxina:** tem sido relatado que alguns antibióticos macrolídeos podem prejudicar o metabolismo da digoxina (no intestino) em alguns pacientes. Em pacientes que estejam recebendo azitromicina (um antibiótico azalídeo) e digoxina concomitantemente, a possibilidade de um aumento nos níveis de digoxina deve ser considerada.

- **ergô:** devido à possibilidade teórica de ergotismo, o uso concomitante de azitromicina com derivados do ergô não é recomendado (vide **Precauções e Advertências - Geral**).

- **metilprednisolona:** em um estudo de interação farmacocinética em voluntários sadios, a azitromicina não produziu nenhum efeito significativo na farmacocinética da metilprednisolona.

- **teofilina:** não há evidência de qualquer interação farmacocinética quando a azitromicina e a teofilina são co-administradas em voluntários sadios.

- **terfenadina:** estudos farmacocinéticos não demonstraram nenhuma evidência de interação entre a azitromicina e a terfenadina. Foram relatados raros casos onde a possibilidade dessa interação não poderia ser totalmente excluída; contudo, não existem evidências consistentes de que tal interação tenha ocorrido.

- **anticoagulantes orais do tipo cumarínicos:** em um estudo de interação farmacocinética, a azitromicina não alterou o efeito anticoagulante de uma dose única de 15 mg de varfarina quando administrada a voluntários sadios. No período pós-comercialização, foram recebidos relatos de potencialização da anticoagulação, subsequente à co-administração de azitromicina e anticoagulantes orais do tipo cumarínicos. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, deve-se levar em consideração a frequência com que é realizada a monitorização do tempo de protrombina.

- **zidovudina:** doses únicas de 1000 mg e doses múltiplas de 1200 mg ou 600 mg de azitromicina não afetaram a farmacocinética plasmática ou a excreção urinária da zidovudina ou de seu metabólito glicuronídeo. Entretanto, a administração de azitromicina aumenta as concentrações do metabólito clinicamente ativo, a zidovudina fosforilada, nas células

mononucleares do sangue periférico. O significado clínico deste achado ainda não foi elucidado porém, pode beneficiar os pacientes.

- **didanosina:** a co-administração de doses diárias de 1200 mg de azitromicina com didanosina em 6 indivíduos, parece não ter afetado a farmacocinética da didanosina, quando esta foi comparada ao placebo.

- **rifabutina:** a co-administração da azitromicina com a rifabutina não afetou as concentrações séricas de nenhuma das drogas.

Foi observada neutropenia em indivíduos tratados com azitromicina e rifabutina, concomitantemente. Embora a neutropenia tenha sido relacionada ao uso da rifabutina, uma relação causal não foi estabelecida para o uso da combinação da rifabutina com a azitromicina (vide **Reações Adversas**).

REAÇÕES ADVERSAS

A azitromicina é bem tolerada, apresentando baixa incidência de reações adversas.

Gastrointestinal: anorexia, náusea, vômito/diarreia (raramente resultando em desidratação), fezes amolecidas, dispepsia, desconforto abdominal (dor/cólica), constipação, flatulência, colite pseudomembranosa e raros relatos de descoloração da língua.

Sentidos Especiais: tem sido relatado disfunção auditiva com o uso de antibióticos macrolídeos. Disfunções auditivas, incluindo perda de audição, surdez e/ou tinido (ruído auditivo) foram relatados por pacientes recebendo azitromicina. Muitos desses eventos foram associados com o uso prolongado de altas doses em estudos clínicos. Nos casos onde informações de acompanhamento estavam disponíveis, foi observado que a maioria desses eventos foi reversível.

Casos raros de distúrbio de paladar foram relatados.

Genitourinário: nefrite intersticial e disfunção renal aguda.

Hematopoietico: trombocitopenia.

Hepático/Biliar: foram relatados disfunção hepática incluindo hepatite e icterícia colestática, assim como casos raros de necrose hepática e insuficiência hepática, a qual raramente resultou em morte. Contudo, a relação causal não foi estabelecida.

Musculoesquelético: artralgia.

Psiquiátrico: reação agressiva, nervosismo, agitação e ansiedade.

Reprodutivo: vaginite.

Sistema Nervoso Central e Periférico: tontura/vertigem, convulsões (assim como com outros macrolídeos), cefaleia, sonolência, parestesia e hiperatividade.

Sistema Reticulo-Endotelial e Série Branca: episódios transitórios de uma leve redução na contagem de neutrófilos têm sido ocasionalmente observados nos estudos clínicos, embora uma relação causal com a azitromicina não tenha sido estabelecida.

Pele/Anexos: reações alérgicas incluindo prurido, rash, fotossensibilidade, edema, urticária e angioedema.

Ocorreram raros casos de reações dermatológicas sérias incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson e necrólise tóxica epidermal.

Cardiovascular: palpitações e arritmias incluindo taquicardia ventricular (assim como com outros macrolídeos) têm sido relatados embora a relação causal com a azitromicina não tenha sido estabelecida.

Geral: foi relatado astenia, embora a relação causal não tenha sido estabelecida, monilíase e anafilaxia (raramente fatal) (vide **Precauções e Advertências**).

POSOLOGIA

A azitromicina deve ser administrada em dose única diária.

O produto pode ser administrado a qualquer hora do dia, inclusive com as refeições, uma vez que não foi observada qualquer diminuição significativa na biodisponibilidade da azitromicina quando os mesmos foram administrados concomitantemente a uma refeição rica em gorduras.

A posologia de acordo com a infecção está descrita abaixo:

Uso em Adultos

Para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* ou *Neisseria gonorrhoeae* suscetível, a azitromicina deve ser administrada em dose oral única de 1000 mg. Para todas as outras indicações uma dose total de 1500 mg deve ser administrada em dose única diária de 500 mg durante 3 dias. Como alternativa a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em doses únicas diárias de 500 mg no primeiro dia e 250 mg do segundo ao quinto dia.

Uso em Pacientes Idosos

Recomenda-se a mesma dosagem que para pacientes adultos.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

As mesmas doses que são administradas a pacientes com a função renal normal podem ser utilizadas em pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina > 40 mL/min). Não existem dados em relação ao uso de azitromicina em pacientes com insuficiência renal severa (vide **Precauções e Advertências - Geral**).

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

As mesmas doses que são administradas a pacientes com a função hepática normal poderão ser utilizadas em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada (vide **Precauções e Advertências - Geral**).

Uso em Crianças

Acima de 45 kg; dose igual à de adultos.

A azitromicina deve ser administrada somente em crianças pesando mais que 45 kg.

SUPERDOSE

Os eventos adversos observados com doses superiores àquelas recomendadas foram similares aos eventos observados com as doses recomendadas. Na ocorrência de uma superdosagem, medidas gerais de suporte e sintomáticas são indicadas, conforme a necessidade.

PACIENTES IDOSOS

Recomenda-se a mesma dosagem indicada para os pacientes adultos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: vide cartucho.

Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP nº 10.640

MS: 1.0181.0521

Medley.

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira

S.I.M.
Serviço de
Informações Medley
0800 7298000
www.medley.com.br

000206280



0271