

BULA AZITROMICINA DIMENSÕES: 200 x 300 mm (ABERTA)
Arquivo: 46030202 BU AZITROMICINA.indd Plataforma: PC - Software: InDesign CS Cod. Sandoz: 46030202 Cod. Ean: Ident code: Pharmacode: 1018 Prova nº: 01 - Data: 27.04.2010 Finalização: 16.06.2010
Nº de Cores: 1 x 1 cores ■ Pantone Black

ALTERAÇÕES NA ARTE-FINAL

- Ref.: 46014887
- BRCM 2009-12-07-163144 -
Alteração do blister 42 x 55 para
42 x 98 - Otimização de processo.

ATENÇÃO: As cores destas provas são indicativas. A impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação.

Departamentos	Restrição	Aprovado	Data Recebimento	Data Saída
Design 1				
Design 2				
Assuntos Regulatórios				
Quality Compliance				
Marketing				
Embalagem				

Dizeres de texto: 05/2009

azitromicina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

azitromicina 500 mg. Embalagem contendo 2 ou 3 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO
COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 500 mg contém:

azitromicina diidratada 524 mg
(equivalente a 500 mg de azitromicina)
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido
(fosfato de cálcio dibásico anidro, celulose microcristalina, amido, sílica anidra coloidal, carmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de titânio, macrogol e citrato de sódio)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Leia atentamente este texto antes de começar a tomar o medicamento, ele informa sobre as propriedades deste medicamento. Se persistirem dúvidas ou estiver inseguro fale com seu médico.

Antes de utilizar o medicamento, confira o nome do rótulo e não administre caso haja sinais de violação e/ou danos na embalagem.

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O medicamento **azitromicina** é um antibiótico que inibe rapidamente a multiplicação das bactérias, impedindo o seu crescimento.

Após 2 a 3 horas da ingestão de **azitromicina** por via oral, a medicação atinge a concentração mais alta no sangue. Não é conhecido o tempo exato até o início da ação.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

A **azitromicina** é indicada para o tratamento de infecções causadas por bactérias sensíveis, tais como: bronquite, pneumonia, sinusite (inflamação da cavidade nasal e dos seios paranasais), faringite e amigdalite (inflamação na garganta e nas amígdalas), infecções do ouvido e da pele e no tratamento de doenças sexualmente transmissíveis não complicadas, causadas por bactérias sensíveis a este antibiótico.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações: O uso deste medicamento é contra-indicado se você tem história de hipersensibilidade (reações alérgicas) à **azitromicina**, eritromicina, a qualquer antibiótico desta classe (macrolídeos). Antes de usar, verifique se há antecedentes alérgicos, especialmente aos componentes da formulação. A **azitromicina** pode ser usada em qualquer idade.

Advertências: Apesar de raro, com o uso de **azitromicina** podem ocorrer reações alérgicas graves como angioedema (inchaço que aparece com a urticária, reação de hipersensibilidade, popularmente conhecida como reação alérgica, que geralmente ocorre com lesões vermelhas na pele e coceira) e anafilaxia (reação séria de hipersensibilidade), raramente fatal. Caso você tenha algum problema grave no fígado, deverá ter cuidado ao utilizar este medicamento. Não utilize a **azitromicina** conjuntamente com derivados do ergot (fungo denominado esporão-de-centeio que produz alcalóides como ergotamina), pois pode ocorrer o ergotismo (intoxicação produzida por esses alcalóides que compreende sintomas como convulsões, hipotensão - pressão baixa, coma e outros). Fique atento para o aparecimento de qualquer outra infecção. Como com qualquer outro antibiótico, pode ocorrer o crescimento de organismos não suscetíveis à **azitromicina**, incluindo fungos. Não há evidências de que **azitromicina** possa afetar a sua habilidade em dirigir ou operar máquinas.

Interações medicamentosas

Antiácidos: Pacientes em tratamento com **azitromicina** e antiácidos, os mesmos não devem ser administrados simultaneamente.

Digoxina: Pacientes que estejam recebendo **azitromicina** e digoxina em associação, deve ser considerado a possibilidade de um aumento nos níveis sanguíneos de digoxina.

Ergot: devido à possibilidade teórica de ergotismo, o uso em associação de **azitromicina** com derivados do ergot não é recomendado (ver item **Advertências**).

Anticoagulantes orais do tipo cumarínicos: há possibilidade do uso simultâneo de **azitromicina** e de anticoagulantes orais (remédios que impedem o sangue de coagular). Há relatos de que a **azitromicina** aumenta o tempo de protrombina (substância envolvida na coagulação do sangue). Portanto, quando os dois forem usados juntos, deve-se monitorar a capacidade de coagulação do indivíduo.

Ciclosporina: um estudo mostrou que o uso simultâneo de ciclosporina e **azitromicina** aumentou a quantidade de ciclosporina em ação. Se for necessário que eles sejam usados em conjunto, a quantidade de ciclosporina no sangue deve ser monitorada.

Fluconazol: o uso simultâneo de fluconazol e **azitromicina** leva a uma diminuição insignificante na concentração máxima que a **azitromicina** atinge no sangue. Mas não é necessário ajuste na dose da **azitromicina** quando for administrada com o fluconazol.

Nelfinavir: a associação concomitante de **azitromicina** e nelfinavir leva a uma queda não clinicamente significativa da quantidade de nelfinavir disponível e um aumento na concentração de **azitromicina** no sangue. Por isso, quando os dois estiverem sendo usados simultaneamente, os efeitos colaterais da **azitromicina** devem ser monitorados.

Foram realizados estudos sobre a administração simultânea da **azitromicina** com cada um dos fármacos listados a seguir, sem demonstrar alterações na absorção, metabolização e excreção da **azitromicina** e do fármaco. São eles: rifabutina, cetirizina, didanosina, cimetidina, trimetoprima/sulfametoxazol, efavirenz, indinavir, metilprednisolona, sildenafil, triazolam, teofilina e midazolam.

"Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe seu médico se ocorrer gravidez ou se iniciar amamentação durante o uso deste medicamento"

"Não há contra-indicação relativa a faixas etárias"

"Informe ao médico ou cirurgião dentista o aparecimento de reações indesejáveis"
"Informe ao médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento"

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O produto é apresentado em comprimidos revestido de cor branca, ovais, lisos em ambos os lados, com odor e sabor característicos. Os comprimidos de **azitromicina** devem ser tomados inteiros com auxílio de algum líquido. Podem ser tomados a qualquer hora do dia, inclusive com as refeições.

Posologia: a **azitromicina** deve ser administrado em dose única diária. A posologia de acordo com a infecção é a seguinte:

- **Uso em adultos e idosos:** Para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* ou *Neisseria gonorrhoeae* sensível, a dose é de 1000 mg, em dose oral única. Para todas as outras indicações nas quais é utilizada a formulação oral, uma dose total de 1500 mg deve ser administrada em doses diárias de 500 mg, durante 3 dias. Como alternativa, a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em dose única de 500 mg no primeiro dia e 250 mg, 1 vez ao dia, do segundo ao quinto dia.

- **Uso em Crianças:** A dose máxima total recomendada para qualquer tratamento em crianças é de 1500 mg. A **azitromicina** comprimidos revestidos deve ser administrada somente em crianças pesando mais que 45 kg, seguindo-se a posologia para adultos.

"Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento"

"Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico"

"Este medicamento não deve ser partido ou mastigado"

"Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento. A data de fabricação e o prazo de validade estão impressos na embalagem externa do produto"

Conduta necessária caso haja esquecimento de alguma dose: caso você esqueça de tomar alguma dose, você deve tomá-la assim que lembrar. Porém, se estiver perto da hora de tomar a

próxima dose, não tome a dose esquecida e continue normalmente o tratamento. Nunca tome doses em dobro. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

A **azitromicina** é bem tolerada, porém podem surgir náuseas, vômitos, diarreia e fezes amolecidas, dor na barriga com cólica e gases com o uso do remédio. Alterações auditivas, incluindo perda de audição, surdez e/ou zumbido (ruído auditivo) foram relatados por pacientes recebendo **azitromicina**. Casos raros de distúrbio de paladar foram relatados. Pode haver alterações da função renal e hepática, bem como tontura / vertigem, convulsões, dor de cabeça e sonolência. Têm ocorrido reações alérgicas.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

No caso de superdose, procurar auxílio médico imediato. Os sintomas de superdose por **azitromicina** são náuseas, vômitos e dor na barriga.

"Em caso de superdose procure um centro de controle de intoxicação ou socorro médico"

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da luz e umidade.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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.

Farmacodinâmica

A **azitromicina** tem como mecanismo de ação a inibição da síntese proteica bacteriana através de sua ligação à 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*, *Streptococcus viridans* (grupo alfa-hemolíticos) 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 *Staphylococcus methicillin-resistentes* (MRSA).

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

- Bactérias anaeróbias: *Bacteroides fragilis* e *Bacteroides* spp, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* spp e *Peptostreptococcus* spp, *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 gonorrhoea* e *Haemophilus ducreyi*.

- Outros organismos: *Borrelia burgdorferi* (agente da doença de Lyme), *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Campylobacter* spp e *Listeria monocytogenes*.

Farmacocinética

Absorção: Após a administração oral a **azitromicina** é amplamente distribuída pelo corpo; a sua biodisponibilidade é de aproximadamente 37%.

Distribuição: O tempo necessário para alcançar os picos de concentração plasmática é de duas a três horas. A meia-vida plasmática terminal reflete bem a meia-vida de depleção tecidual que é de dois a quatro dias. Em voluntários idosos (idades acima de 65 anos) observou-se um leve aumento nos valores da área sob a curva (AUC), após um regime de cinco dias, quando comparado com o de voluntários jovens (idade inferior a 40 anos), mas este aumento não foi considerado clinicamente significativo, sendo que neste caso o ajuste de dose não é recomendado. Não foi observada qualquer diminuição significativa na biodisponibilidade quando a **azitromicina** foi administrada concomitantemente a uma refeição rica em gorduras, podendo assim, ser administrada a qualquer hora do dia, inclusive com as refeições.

Biotransformação: Em pacientes com insuficiência renal leve (clearance de creatinina maior que 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 nos pulmões, tonsilas palatinas e próstata excede a Concentração Inibitória Mínima (CIM₉₀) para a maioria dos patógenos, após dose única de 500 mg.

Eliminação: Aproximadamente 12% da dose administrada por via intravenosa é excretada na urina em até três dias como droga inalterada, sendo a maior parte nas primeiras 24 horas. Concentrações elevadas da droga inalterada têm sido encontradas na bile humana acompanhadas por dez 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-clínicos: Em estudos com animais, 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 o uso normal da **azitromicina** em humanos.

Resultados de eficácia
Uso Adulto
Exacerbação bacterial aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Em um estudo controlado, randomizado, duplo-cego de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica, **azitromicina** (500 mg, 1 vez ao dia, por 3 dias) foi comparada à claritromicina (500 mg, 2 vezes ao dia, por 10 dias). O principal ponto deste estudo foi a taxa de cura clínica do Dia 21 - 24. Entre os 304 pacientes analisados na Intenção de Tratar Modificada (*In The Modified Intent To Treat Analysis*) nas visitas do Dia 21 a 24, a taxa de cura clínica para 3 dias de **azitromicina** foi 85% (125/147) comparado a 82% (129/157) para 10 dias de claritromicina.

Os seguintes dados foram as taxas de cura clínica nas visitas dos dias 21 a 24 dos pacientes avaliados bacteriológicamente por patógeno:

Patógeno	Azitromicina (3 dias)	Claritromicina (10 dias)
S. pneumoniae	29/32 (91%)	21/27 (78%)
H. influenzae	12/14 (86%)	14/16 (88%)
M. catarrhalis	11/12 (92%)	12/15 (80%)

Sandoz do Brasil
Rodovia Celso Garcia Cid
(PR-445), Km 87- Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira

BULA AZITROMICINA
DIMENSÕES: 200 x 300 mm (ABERTA)
Arquivo: 46030202 BU AZITROMICINA.indd
Plataforma: PC - Software: InDesign CS
Cod. Sandoz: 46030202
Cod. Ean:
Ident code:
Pharmacode: 1018
Prova nº: 01 - Data: 27.04.2010
Finalização: 16.06.2010
Nº de Cores: 1 x 1 cores
■ Pantone Black

ATENÇÃO: As cores destas provas são indicativas. A impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação.

ALTERAÇÕES NA ARTE-FINAL

- Ref.: 46014887
- BRCM 2009-12-07-163144 -
Alteração do blister 42 x 55 para
42 x 98 - Otimização de processo.

Departamentos	Restrição	Aprovado	Data Recebimento	Data Saída
Design 1				
Design 2				
Assuntos Regulatórios				
Quality Compliance				
Marketing				
Embalagem				

Dizeres de texto: 05/2009

1018

INDICAÇÕES

A **azitromicina** é indicada em infecções causadas por organismos susceptíveis, 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 à *Chlamydia trachomatis*. É também indicado no tratamento de infecções genitais não complicadas devido à *Neisseria gonorrhoeae* sem resistência múltipla. Infecções concomitantes com *Treponema pallidum* devem ser excluídas.

CONTRA-INDICAÇÕES

O uso deste agente é contra-indicado 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.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Os comprimidos de **azitromicina** devem ser engolidos inteiros, com auxílio de algum líquido. Podem ser tomados a qualquer hora do dia, inclusive com as refeições. O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da luz e umidade.

POSOLOGIA

Os comprimidos devem ser administrados em dose única diária, podendo ser administrados a qualquer hora do dia, inclusive com as refeições, uma vez que não foi observada qualquer diminuição significativa na biodisponibilidade da **azitromicina** quando os comprimidos foram administrados concomitantemente a uma refeição rica em gorduras.

A posologia de acordo com a infecção está descrita abaixo:

Adultos - Para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* ou *Neisseria gonorrhoeae* suscetível, a dose é de 1000 mg, em dose oral única. Para todas as outras indicações, uma dose total de 1500 mg deve ser administrada em doses diárias de 500 mg, durante 3 dias. Como alternativa, a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em dose única de 500 mg no primeiro dia e 250 mg, 1 vez ao dia, do segundo ao quinto dia.

Crianças - A dose máxima total recomendada para qualquer tratamento em crianças é de 1500 mg. Recomenda-se que os comprimidos de **azitromicina** somente sejam administrados a crianças pesando mais do que 45 Kg, seguindo-se a posologia para adultos.

Pacientes idosos - Recomenda-se a mesma dosagem para pacientes adultos.

Pacientes com insuficiência renal - Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular 10 - 80 mL/min) ou grave (taxa de filtração glomerular inferior a 10 mL/min) (ver item Advertências).

Pacientes com insuficiência hepática - As mesmas doses que são administradas a pacientes com a função hepática normal podem ser utilizadas em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (ver item Advertências).

Dose Omitida - Caso o paciente esqueça de tomar a **azitromicina** no horário estabelecido, deverá fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e continuar regularmente o tratamento. O paciente não deve duplicar. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

ADVERTÊNCIAS

Assim como ocorre com a eritromicina e outros macrolídeos, raramente têm sido 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 insuficiência renal mais grave; portanto deve-se ter cautela antes de prescrever a **azitromicina** a estes pacientes (ver item Informações Técnicas - Farmacocinética).

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

Em pacientes recebendo derivados do ergot, o ergotismo tem sido acelerado pela co-administração de alguns antibióticos macrolídeos. Não há dados a respeito da possibilidade de uma interação entre ergot e **azitromicina**. Entretanto, devido a possibilidade teórica de ergotismo, a **azitromicina** e os derivados do ergot 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 susceptíveis, incluindo fungos.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e /ou operar máquinas - Não há evidências de que a **azitromicina** possa afetar a habilidade do paciente de dirigir veículos ou operar máquinas.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

- **Uso em idosos**: Pacientes idosos podem fazer uso da **azitromicina**, desde que observadas as advertências inerentes ao uso do produto.

- **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 da **azitromicina** na gravidez e lactação ainda não foi estabelecida, portanto a droga somente deverá ser utilizada nestes pacientes quando alternativas adequadas não estiverem disponíveis.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos: um estudo de farmacocinética avaliou os efeitos da administração simultânea de antiácidos e **azitromicina**, não sendo observado qualquer efeito na biodisponibilidade total; embora o pico de concentração plasmática fosse reduzido em aproximadamente 25%. Em pacientes que estejam recebendo **azitromicina** e antiácidos, os mesmos não devem ser administrados simultaneamente.

Ceftriaxona: em voluntários sadios, a co-administração de **azitromicina** em um regime de 5 dias com 20 mg de ceftriaxona, no estado de equilíbrio, não resultou em interação farmacocinética nem em alterações significativas no intervalo QT.

Didanosina: a co-administração de 1200 mg/dia de **azitromicina** com 400 mg/dia de didanosina em 6 indivíduos HIV-positivos parece não ter afetado a farmacocinética do estado de equilíbrio da didanosina, quando esta foi comparada ao placebo.

Digoxina: foi 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.

Zidovudina: doses únicas de 1000 mg e doses múltiplas de 1200 mg ou 600 mg de **azitromicina** tiveram um pequeno efeito na farmacocinética plasmática ou na excreção urinária da zidovudina ou de seu metabólito glicuronídeo. Entretanto, a administração de **azitromicina** aumentou as concentrações do metabólito clinicamente ativo, a zidovudina fosforilada, nas células mononucleares do sangue periférico. O significado clínico deste resultado ainda não foi elucidado, porém pode beneficiar os pacientes.

A **azitromicina** não interage significativamente com o sistema do citocromo P450 hepático. Acredita-se que não há participação da **azitromicina** nas interações farmacocinéticas medicamentosas como observado com a eritromicina e outros macrolídeos. A indução ou inativação do citocromo P450 hepático via complexo citocromo-metabólito não ocorre com a **azitromicina**.

Ergot: devido à possibilidade teórica de ergotismo, o uso concomitante de **azitromicina** com derivados do ergot não é recomendado (ver item Advertências).

Foram conduzidos estudos farmacocinéticos entre a **azitromicina** e os seguintes fármacos conhecidos por participarem significativamente no metabolismo mediado pelo citocromo P450:

Atorvastatina: a co-administração de atorvastatina (10 mg diários) e **azitromicina** (500 mg diários) não alterou as concentrações plasmáticas de atorvastatina (com base em testes de inibição de HMG-CoA redutase).

Carbamazepina: em um estudo de interação farmacocinética em voluntários sadios, não foram observados efeitos significativos nos níveis plasmáticos da carbamazepina ou de 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**.

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 monitoração do tempo de protrombina quando a **azitromicina** é utilizada em pacientes recebendo anticoagulantes orais do tipo cumarínicos.

Ciclosporina: em um estudo de farmacocinética com voluntários sadios em que foram administradas doses orais de 500 mg/dia de **azitromicina**, por 3 dias e, então, dose única oral de 10 mg/kg de ciclosporina, o C_{max} resultante de ciclosporina e o AUC_{0-5} foram considerados significativamente elevados. Conseqüentemente, deve-se ter cuidado antes de considerar o uso concomitante destes fármacos. Se for necessária a co-administração, os níveis de ciclosporina devem ser monitorados e a dose deve ser ajustada de acordo.

Efavirenz (EFV): a co-administração de uma dose única de 600 mg de **azitromicina** e 400 mg diários de efavirenz (EFV) durante 7 dias não resultou em interações farmacocinéticas clinicamente significativas. Nenhum ajuste de dose é necessário quando a **azitromicina** for co-administrada com efavirenz.

Fluconazol: a co-administração de uma dose única de 1200 mg de **azitromicina** não alterou a farmacocinética de uma dose única de 800 mg de fluconazol. A exposição total e a meia-vida de **azitromicina** não foram alteradas pela co-administração de fluconazol, porém foi observada uma diminuição clinicamente insignificante no C_{max} (18%) da **azitromicina**. Nenhum ajuste de dose é necessário quando estes fármacos forem co-administrados.

Indinavir: a co-administração de uma dose única de 1200 mg de **azitromicina** não produziu efeito clinicamente significativo na farmacocinética do indinavir quando administrado em doses de 800 mg, 3 vezes ao dia, durante 5 dias. Nenhum ajuste de dose é necessário quando a **azitromicina** for co-administrada com indinavir.

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

Midazolam: em voluntários sadios, a co-administração de **azitromicina** 500 mg/dia por 3 dias não causou alterações clinicamente significativas na farmacocinética e na farmacodinâmica de uma dose única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir: a co-administração de 1200 mg de **azitromicina** e de nelfinavir no estado de equilíbrio (750 mg, 3 vezes ao dia) produziu uma diminuição de aproximadamente 16% no $AUC_{(0,8 \text{ horas})}$ médio do nelfinavir e do seu metabólito M8, e um aumento de aproximadamente 113% no $AUC_{(0, \text{ infinito})}$ e de 136% no C_{max} da **azitromicina**. O ajuste de dose não é necessário. Entretanto, deve ser considerada a monitorização cuidadosa em relação aos efeitos colaterais conhecidos do **azitromicina**, quando administrada com nelfinavir.

Rifabutina: a co-administração da **azitromicina** com a rifabutina não afetou as concentrações séricas de nenhum dos fármacos.

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** (ver item Reações Adversas a Medicamentos).

Sildenafil: em voluntários masculinos normais e sadios não houve evidência de efeito da **azitromicina** (500 mg diários por 3 dias) no AUC e no C_{max} da sildenafil ou do seu principal metabólito circulante.

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

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

Triazolam: em 14 voluntários sadios, a co-administração de **azitromicina** 500 mg no dia 1 e 250 mg no dia 2 com 0,125 mg de triazolam no dia 2, não produziu nenhum efeito significativo em qualquer variável farmacocinética do triazolam comparada ao triazolam e placebo.

Trimetoprima / Sulfametoxazol: a co-administração de trimetoprima e sulfametoxazol (160/800 mg) durante 7 dias com 1200 mg de **azitromicina** não produziu efeito significativo nos picos de concentrações, na exposição total ou excreção urinária tanto de trimetoprima quanto de sulfametoxazol no 7º dia de tratamento. As concentrações séricas de **azitromicina** foram similares aquelas observadas em outros estudos. Nenhum ajuste de dose é necessário.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

A **azitromicina** é bem tolerada, apresentando baixa incidência de reações adversas. A maioria dos efeitos observados foi de natureza leve a moderada. Um total de 0,7% dos pacientes descontinuou o tratamento devido a reações adversas.

A maioria das reações adversas foi de origem gastrointestinal, incluindo anorexia, náusea, vômitos / diarréia (raramente resultando em desidratação) e fezes amolecidas, dispepsia, desconforto abdominal (dor / cólica), constipação e flatulência, sintomas estes observados ocasionalmente.

Tem sido relatado disfunção auditiva com o uso de antibióticos macrolídeos. Disfunções auditivas, incluindo perda de audição, surdez e/ou zumbido (ruído auditivo) foram relatados por pacientes recebendo **azitromicina**. Muitos desses eventos foram associados com o uso prolongado de altas doses em estudos de investigação. 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.

Foram relatados nefrite intersticial e disfunção renal aguda.

Casos de disfunção hepática incluindo hepatite e icterícia colestática, foram relatados.

Tontura / vertigem, convulsões (assim como com outros macrolídeos), cefaléia e sonolência também foram relatados.

Episódios transitórios de uma leve redução na contagem de neutrófilos têm sido ocasionalmente observados nos estudos clínicos, embora uma relação causal com **azitromicina** não tenha sido estabelecida.

Reações alérgicas incluindo rash, fotossensibilidade, artralgia, edema, urticária, angioedema e anafilaxia (raramente fatal) têm ocorrido (vide item Advertências).

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

Foi relatado astenia e parestesia embora a relação causal não tenha sido estabelecida.

Interações em testes laboratoriais: Ainda não se encontram disponíveis dados de interação da **azitromicina** em testes laboratoriais.

SUPERDOSE

Não há dados até o momento com relação a superdose. Lavagem gástrica e medidas gerais de suporte são indicadas. Comunique imediatamente a seu médico.

"Para sua segurança, não descarte a bula e o cartucho até o uso total deste medicamento".

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.
Reg. M.S.: 1.0047.0446
Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha
CRF-PR nº 16.006

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira

 **SANDOZ**[®]
Uma decisão saudável

Código: 46030202 Laetus:1018 Dimensões: 200 x 300mm

 **SAC**
0800 4009192

1018