

Azitromicina Di-hidratada

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

1 g

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

azitromicina di-hidratada

Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 1 g em embalagem com 1, 2, 40, 50, 70, 80, 100, 150 ou 300 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

azitromicina di-hidratada.....1,048 g*

*equivalente a 1 g de azitromicina.

excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio, copolímero de polivinil álcool-polietilenoglicol, macrogol e dióxido de titânio.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de infecções do trato respiratório inferior (abrangendo bronquite e pneumonia) e superior, incluindo sinusite, faringite e amigdalite; infecções da pele e tecidos moles; em otite média aguda e nas doenças sexualmente transmissíveis devido à clamídia e gonorreia não complicadas. É também indicado no tratamento de cancro devido a *Haemophilus ducreyi*.

Infecções que ocorrem junto com sífilis devem ser excluídas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Exacerbação bacteriana aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ¹

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 21-24, a taxa de cura clínica para 3 dias de azitromicina foi 85% (125/147) comparado a 82% (129/157) para 10 dias de claritromicina. Na tabela abaixo são apresentadas as taxas de cura clínica nas visitas dos dias 21-24 dos pacientes avaliados bacteriologicamente por patógeno:

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

Clamídia

Em estudo realizado com 30 pacientes infectadas por *Chlamydia trachomatis*, foi utilizada a dose única de 1g de azitromicina. Nenhuma das pacientes relatou efeitos adversos. Os resultados revelaram que o tratamento com azitromicina para cervicite causada por *Chlamydia trachomatis* é útil, com a vantagem de se administrar apenas uma dose.²

Em outro estudo, verificou-se que a azitromicina, 1g/via oral, em dose única é um avanço significativo no tratamento da uretrite causada por clamídia.³

Otite média aguda

Foi realizado um estudo comparativo, randomizado com 60 crianças, com idade entre 6 meses e 12 anos de idade, portadoras de otite média aguda, utilizando-se azitromicina e co-amoxiclav. A dose de azitromicina foi 10 mg/Kg/dia em uma única tomada diária por três dias e a de co-amoxiclav 40 mg/Kg/dia em três tomadas diárias por dez dias. Os dois antibióticos apresentaram eficácia, tolerabilidade e segurança semelhantes, sendo a praticidade da azitromicina ressaltada devido à sua utilização por um prazo mais curto e menor número de doses diárias.⁴

Referências Bibliográficas

¹ Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *CBM: compêndio de bulas de medicamentos* / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – volume 1. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

² REYES, M. L. E. N.; ROMAN, G. C.; GARCÍA, J. L. A.. *Eficacia y seguridad de azitromicina en el tratamiento de la infección genital femenina por chlamydia trachomatis / Efficacy and security of azithromycin in the treatment of feminine genital infection by Chlamydia trachomatis*. Ginecol. e obstet. México; 61 (9):261-4, setembro, 1993, tab.

³ HERNÁNDEZ, Teresa B. *Chlamydia trachomatis y ureaplasma urealyticum / Chlamydia trachomatis and ureaplasma urealyticum*. Revista Chilena de Infectología; 17(supl.1):66-71, 2000. tab.; graf.

⁴ FUKUDA, Y.; KÓS, A. O. A.. *Azitromicina comparada à amoxicilina / ácido clavulânico no tratamento de pacientes pediátricos com otite média aguda*. Revista brasileira de medicina-otorrinolaringologia. Edição 2(1):40-5, jan. 1995. ilus, tab.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A azitromicina é o primeiro antibiótico da subclasse dos macrolídeos, conhecida como azalídeos e é quimicamente diferente da eritromicina. Quimicamente é obtida através da inclusão de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina A.

A azitromicina atua por inibição da síntese proteica bacteriana através de ligação com a subunidade ribossomal 50S, desta forma impedindo a translocação peptídica.

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), outros estreptococos e *Corynebacterium diphtheriae*. A azitromicina demonstra resistência cruzada contra cepas Gram-positivas resistentes a eritromicina, incluindo *Streptococcus faecalis* (enterococos) e a maioria das cepas de estafilococos metilino-resistentes.

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*.

Em doenças sexualmente transmissíveis: a azitromicina é ativa contra *Chlamydia trachomatis*, e também demonstra boa atividade contra *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Haemophilus ducreyi*.

Outros micro-organismos: *Borrelia burgdorferi* (agente da doença de Lyme), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Campylobacter sp.* e *Listeria monocytogenes*.

Patógenos oportunistas associados a infecções causadas pelo vírus HIV: *Mycobacterium aviumintracellulare complex*, *Pneumocystis carinii* e *Toxoplasma gondii*.

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 de eliminação 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 significativo, sendo que neste caso, o ajuste de dose não é recomendado.

Em estudos com animais, têm sido observadas concentrações elevadas 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 liberada para os locais de infecção.

Farmacocinética

Os estudos farmacocinéticos em humanos têm demonstrado níveis acentuadamente maiores de azitromicina nos tecidos do que no plasma (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma), indicando que o fármaco é fortemente ligado aos tecidos. A concentração nos tecidos-alvo, assim como os pulmões, amígdalas e próstata excedem a CIM₉₀ para a maioria dos patógenos após dose única de 500 mg. Não foi observada qualquer diminuição significativa na biodisponibilidade quando a azitromicina comprimido revestido foi administrada concomitantemente a uma refeição rica em gorduras, podendo assim ser administrada a qualquer hora do dia, inclusive com as refeições. A excreção biliar constitui a principal via de eliminação da azitromicina como fármaco inalterado após a administração oral. Concentrações muito altas de azitromicina inalterada foram encontradas na bile de seres humanos juntamente com 10 metabólitos formados por N- e O-desmetilação, por hidroxilação dos anéis de desosamina e aglicona e pela clivagem do conjugado de cladinose. A comparação das análises cromatográficas (HPLC) e microbiológicas nos tecidos sugerem que os metabólitos não participam da atividade microbiológica da azitromicina.

Após uma única dose oral de azitromicina 1 g, a farmacocinética em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular 10-80 mL/min) não foi afetada. Diferenças estatisticamente significantes na AUC₀₋₁₂₀ (8,8 mcg.h/mL vs. 11,7 mcg.h/mL), C_{máx} (1,0 mcg/mL vs. 1,6 mcg/mL) e clearance renal (2,3 mL/min/Kg vs. 0,2 mL/min/kg) foram observadas entre o grupo com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min) e o grupo com função renal normal.

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 o *clearance* de azitromicina na urina parece estar aumentado, possivelmente para compensar o *clearance* hepático produzido.

Em estudos em animais com altas doses, após a administração do fármaco 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em indivíduos com história de reações alérgicas ou hipersensibilidade a azitromicina, eritromicina ou a qualquer um dos antibióticos macrolídeos, ou ainda a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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 interação entre ergô e azitromicina.

Entretanto, devido à possibilidade teórica de ergotismo, este medicamento e derivados do ergô não devem ser co-administrados.

Em pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular menor que 10 mL/min) foi observado um aumento de 33% na exposição sistêmica a azitromicina.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há evidência que a azitromicina possa afetar a habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Estudos reprodutivos em animais demonstraram que a azitromicina atravessa a placenta, mas não revelaram evidência de danos ao feto.

Não existem dados de secreção no leite materno.

A segurança do uso deste medicamento na gravidez e lactação em humanos ainda não foi estabelecida. Este medicamento deve ser utilizado em mulheres grávidas ou lactentes apenas quando alternativas adequadas não estiverem disponíveis.

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

Categoria de risco na gravidez: B

Os estudos em animais não revelaram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

6. 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 reduzida em aproximadamente 25%. Em pacientes que estejam recebendo azitromicina e antiácidos, os mesmos não devem ser administrados simultaneamente.

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 aumento dos níveis de digoxina deve ser considerado.

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 mononucleadas do sangue periférico. O significado clínico deste achado 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.

Ergô: devido à possibilidade teórica de ergotismo, o uso concomitante de azitromicina com derivados do ergô não é recomendado. (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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

Anticoagulantes orais do tipo cumarínicos: em um estudo de interação farmacocinético, azitromicina não alterou o efeito anticoagulante de uma dose única de 15 mg de varfarina quando administrada a voluntários sadios. No período de 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 farmacocinético com voluntários sadios onde foram administrados doses orais de 500 mg/dia de azitromicina por 3 dias e então dose única oral de 10 mg/Kg de ciclosporina, a $C_{\text{máx}}$ resultante de ciclosporina e a AUCO-5 foram consideradas significativamente elevadas. Consequentemente, deve-se ter cuidado antes de considerar o uso concomitante destes fármacos. Se for necessária a co-administração desses fármacos, os níveis de ciclosporina devem ser monitorados e a dose deve ser ajustada de acordo.

Nelfinavir: a co-administração de 1200 mg de azitromicina no estado de equilíbrio (*steady state*) do nelfinavir (750 mg, 3 vezes ao dia) não produziu efeito clinicamente significativo (uma diminuição de aproximadamente 16% na AUC média (0-8 horas) do nelfinavir e de seu metabólito M8, e um aumento de 113% a 136% na AUC(0- ∞) e no $C_{\text{máx}}$ da azitromicina, respectivamente). O ajuste de dose não é necessário, no entanto pode ser considerada uma cuidadosa monitoração dos conhecidos efeitos colaterais da azitromicina quando administrada com nelfinavir.

Lovastatina: a utilização de azitromicina com lovastatina pode causar reação adversa da última droga quando combinadas.

Antibióticos macrolídeos: a utilização de antibióticos macrolídeos pode causar reação adversa da última droga quando combinado com pimozida e colchicine. Pode também causar aumento do efeito da droga último quando combinado com digoxina oral e anticoagulantes.

Antibióticos combinado com as vacinas tífóide e BCG: pode causar a diminuição do efeito da última droga.

A combinação de agentes prolongadores de intervalo QT pode aumentar os efeitos colaterais de ambas as drogas quando utilizados com tais medicamentos: amiodarona, toremifeno, dronedarona, artemeterlumefantrina, lopinavir, disopiramida, cisaprida, ziprasidona, droperidol, esparfloxacin, halofantrina, bepridilo, tioridazina, telavancina, quinina, palonossetrom, posaconazol, ranolazina, mesoridazina, levofloxacina, haloperidol, ácido nalidíxico, norfloxacina, gemifloxacina, formoterol, cloridrato de metadona, propafenona, dofetilida, dolasetron, risperidona, sotalol, moxifloxacina, gatifloxacina, arsênio.

A combinação de agentes prolongadores de intervalo QT pode causar reação adversa com ambas as drogas quando utilizados com tais medicamentos: nilotinibe, lapatinibe, paliperidona, vorinostat, gadoxetato, dasatinibe, asenapina, tetrabenazina.

Este medicamento apenas deve ser usado durante a gravidez se houver clara necessidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em lugar seco, fresco e ao abrigo da luz. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Este medicamento apresenta-se na forma de um comprimido revestido, oblongo, branco e não sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Este medicamento deve ser administrado por via oral em dose única diária. Pode ser administrado com ou sem alimentos, acompanhado de líquido. O medicamento deve ser ingerido inteiro, respeitando sempre os horários.

Adulto

Para o tratamento das doenças sexualmente transmissíveis (DST) causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* e *Neisseria gonorrhoeae* suscetível, a dose é de 1000 mg em dose única.

Pacientes Idosos

A mesma dose utilizada em pacientes adultos pode ser utilizada em pacientes idosos.

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 < 10 mL/min). (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): náusea, vômito, diarreia (raramente resultando em desidratação), desconforto abdominal, dor de cabeça, irritação gastrointestinal, prurido de pele, anorexia e tontura.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): doença renal aguda, comportamento agressivo, reações alérgicas, anafilaxia, angioedema, ansiedade, escurecimento das fezes, dor torácica, tontura, sonolência, alteração do paladar, dispneia, eritema multiforme, desmaio, fadiga, sentir-se agitado, flatulência, fraqueza geral, dor de cabeça, perda de audição, necrose hepática, nervosismo, bloqueio neuromuscular

(bloqueio da passagem dos estímulos), candidíase oral, palpitações, pancreatite, parestesia, intervalo QT prolongado, enterocolite pseudomembranosa, transtorno de fotossensibilidade cutânea, exantema cutâneo, Síndrome de Stevens-Johnson. Estomatite, trombocitopenia, zumbido, vaginite, vertigem, necrólise epidérmica tóxica e torsades de pointes.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0187

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi

CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor

0800-709-9333

cac@pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.com.br

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

VENDA PROIBIDA NO COMÉRCIO



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula							