



azitromicina di-hidratada – DCB: 00998
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: azitromicina di-hidratada (DCB: 00998)

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido – 1000 mg – Embalagem contendo 1 comprimido.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **azitromicina di-hidratada** contém:

azitromicina (na forma di-hidratada).....1000 mg
Excipientes q.s.p. 1 comprimido
(celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, povidona, talco, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, amido, álcool etílico, água purificada).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **azitromicina di-hidratada** é indicada para o tratamento de infecções do trato respiratório inferior (incluindo 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 indicada 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.

Os seguintes alados foram 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 1 g 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 um 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

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 protéica 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 meticilino-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*, *Pleisiomanas 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*, *Micoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Campylobacter sp.* e *Listeria monocytogenes*.

Patógenos oportunistas associados a infecções causadas pelo vírus HIV: *Mycobacterium avium-intracellulare 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.

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 nos 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 única 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 AUCC₀₋₁₂₀ (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 uma 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

A **azitromicina di-hidratada** é contraindicada 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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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, **azitromicina di-hidratada** deve ser utilizada com cautela em pacientes com disfunção hepática significativa.

Em pacientes recebendo derivados do ergô, o ergotismo tem sido acelerado pela coadministração de alguns antibióticos macrolídeos. Não há dados a respeito da possibilidade de interação entre ergô e azitromicina.

Entretanto, devido à possibilidade teórica de ergotismo, **azitromicina di-hidratada** e derivados do ergô não devem ser coadministrados.

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.

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

Estudos reprodutivos em animais demonstraram que a azitromicina atravessa a placenta, mas não revelaram evidência de danos ao feto. Não existem dados referentes a secreção no leite materno. A segurança do uso de **azitromicina di-hidratada** na gravidez e lactação em humanos ainda não foi estabelecida. A **azitromicina di-hidratada** deve ser utilizada em mulheres grávidas ou lactantes 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 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 ou do cirurgião-dentista.

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 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 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 administradas doses orais de 500 mg/dia de azitromicina por 3 dias e então dose única oral de 10 mg/Kg de ciclosporina, a C_{máx} resultante de ciclosporina e a AUC₀₋₅ foram consideradas significativamente elevadas. Consequentemente, deve-se ter cuidado antes de considerar o uso concomitante destes fármacos. Se for necessária a coadministração desses fármacos, os níveis de ciclosporina devem ser monitorados e a dose deve ser ajustada de acordo.

Nelfinavir: a coadministração de 1200 mg de azitromicina no estado de equilíbrio (steady state) do nelfinavir (750 mg, 3 vezes ao dia) não produziu efeito clinicamente significante (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_{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 colchicina. Pode também causar aumento do efeito da última droga quando combinado com digoxina oral e anticoagulantes.

Antibióticos combinados com as vacinas TIFOIDE 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, artemter - lumefantrina, lopinavir, disopirâmida, cisaprida, ziprasidona, moperidol, esparfloxacina, 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.

A **azitromicina di-hidratada** apenas deve ser usada durante a gravidez se houver clara necessidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e da umidade.

Este produto tem prazo de validade de 24 meses a partir 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.

A **azitromicina di-hidratada** apresenta-se na forma de comprimido revestido, sulcado, oblongo de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A **azitromicina di-hidratada** deve ser administrada por via oral em dose única diária. Pode ser administrada com ou sem alimentos, acompanhada de líquido. O medicamento deve ser ingerido inteiro, respeitando sempre os horários.

USO EM ADULTOS: 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.

USO EM PACIENTES IDOSOS: A mesma dose utilizada em pacientes adultos pode ser utilizada em pacientes idosos.

USO EM 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”).

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.

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 torsões de pontos.

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 superdose, 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.

III - DIZERES LEGAIS

MS 1.1560.0169

Farm. Resp.: Dra. Michele Caldeira Landim - CRF/GO: 5122

Fabricado por:

CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.
Av. das Indústrias, 3651 – Bicas
CEP: 33040-130 – Santa Luzia / MG
CNPJ: 17.562.075/0003-20 – Indústria Brasileira

Registrado por:

CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.
Rod. BR 153 Km 5,5 – Jardim Guanabara
CEP: 74675-090 – Goiânia / GO
CNPJ: 17.562.075/0001-69 – Indústria Brasileira

CAC: 0800 707 1212

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/06/2014.



Histórico de Alteração da 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	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2014	0798570/14-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação a RDC 47/2009 e à bula do medicamento referência publicada no Bulário em 27/06/2014 – RDC 60/12.	VPS	Comprimido revestido 100mg
—	—	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	—	—	—	—	- Realização de melhorias nos dizeres do texto; - Inclusão da frase: “Só pode ser vendido com retenção da receita”.	VPS	Comprimido revestido 100mg

