



ZITROMAX® IV
azitromicina diidratada

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Zitromax® IV

Nome genérico: azitromicina diidratada

Forma farmacêutica: pó para solução para infusão injetável

Via de administração: INFUSÃO INTRAVENOSA

Apresentação comercializada: Zitromax® IV em embalagem contendo 1 frasco-ampola.

USO ADULTO

Composição

Cada frasco-ampola de Zitromax® IV contém o equivalente a 500 mg de azitromicina base.

Excipientes: ácido cítrico anidro e hidróxido de sódio^a.

a = para ajuste de pH.



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

Zitromax® IV (azitromicina diidratada) é um antibiótico que age impedindo que as bactérias sensíveis à azitromicina produzam proteínas, que são a base do seu crescimento e reprodução.

Não é conhecido o tempo exato do início de ação por administração oral ou intravenosa.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Zitromax® IV (azitromicina diidratada) pó para solução para infusão, é indicado para pacientes que precisam de tratamento intravenoso inicial nos seguintes casos:

- Pneumonia adquirida na comunidade (infecções nos pulmões que não tenham sido adquiridos em internação hospitalar) causada por organismos sensíveis à azitromicina, incluindo infecções causadas pela *Legionella pneumophila*.
- Doença inflamatória pélvica (infecção dos órgãos genitais internos) causada por organismos sensíveis à azitromicina.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Zitromax® IV (azitromicina diidratada) é contra-indicado se você tem hipersensibilidade (reações alérgicas) à azitromicina, à eritromicina, a qualquer antibiótico macrolídeo (classe de antibióticos a qual pertence a azitromicina), cetolídeo ou a qualquer componente da fórmula.

Advertências

Apesar de raro, com o uso de Zitromax® IV você pode desenvolver reações alérgicas graves como angioedema (inchaço associado à urticária, popularmente conhecido como reação alérgica, que geralmente ocorre com lesões vermelhas na pele e coceira) e anafilaxia (reação séria de hipersensibilidade, popularmente conhecida como alergia), raramente fatal.

Zitromax® IV deve ser utilizado com cuidado se você tiver algum problema grave no fígado.

Não utilize Zitromax® IV juntamente com derivados do ergô (fungo denominado esporão-de-centeio que produz alcalóides como ergotamina), pois teoricamente pode ocorrer o ergotismo (intoxicação produzida por esses derivados que se manifesta através dos seguintes sintomas: convulsões, queda de pressão, coma e outros).

Fique atento para o aparecimento de qualquer outra infecção. Como qualquer outro antibiótico, pode ocorrer o crescimento de organismos não suscetíveis ao Zitromax® IV (ou seja, contra os quais a azitromicina não age), incluindo fungos.



Foi relatada diarreia associada a *Clostridium difficile* com a maioria dos agentes antibacterianos, incluindo azitromicina, que pode variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon permitindo o crescimento de *C difficile*.

A *C. difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de diarreia associada. Hipertoxinas produzidas por cepas de *C. difficile* causaram aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a tratamento antimicrobiano e podem necessitar de colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos. É necessário cuidado médico nestes casos.

Foram observados repolarização cardíaca e intervalo QT prolongados (alterações no ritmo cardíaco), risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e *torsade de pointes* (alterações no ritmo do coração) nos tratamentos com outros macrolídeos. Um efeito semelhante com azitromicina não pode ser completamente excluído em pacientes sob risco aumentado de repolarização cardíaca prolongada (vide "Reações Adversas").

Dependendo da dose administrada, poderão surgir reações no local da infusão.

Zitromax® IV não deve ser usado por outra via de administração que não a intravenosa. Seu médico deve reconstituir o pó para solução para infusão antes da administração.

Zitromax® IV não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Zitromax® IV apenas deve ser usado durante a gravidez se houver clara necessidade.

Não use Zitromax® IV durante a amamentação sem orientação médica. Avise ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está amamentando ou se iniciar a amamentação durante o uso deste medicamento.

Não há evidências que Zitromax® IV pó para solução para infusão, possa afetar sua habilidade em dirigir ou operar máquinas.

Precauções

Vide "Advertências".

Interações Medicamentosas

As seguintes informações aplicam-se à utilização da azitromicina, via oral:

antiácidos: não se espera que a administração de antiácidos orais afete a disposição da azitromicina administrada por via intravenosa.

digoxina: se você estiver recebendo Zitromax® IV e digoxina concomitantemente, deve ser considerada a possibilidade de um aumento nos níveis de digoxina no sangue.

zidovudina: o uso de Zitromax® IV simultaneamente à zidovudina aumentou a quantidade de uma substância resultante da sua metabolização (zidovudina fosforilada) nas células



mononucleares (de defesa) do sangue periférico. O significado clínico deste resultado ainda não foi esclarecido; porém, pode beneficiar os pacientes.

ergô: devido à possibilidade teórica de ergotismo, o uso concomitante de Zitromax® IV com derivados do ergô não é recomendado (vide “Advertências”).

anticoagulantes orais do tipo cumarínicos: quando Zitromax® IV for utilizado simultaneamente com anticoagulantes orais do tipo cumarínicos (remédios que impedem o sangue de coagular), seu médico deve monitorar a sua capacidade de coagulação.

ciclosporina: deve-se ter cuidado antes de considerar o uso da Zitromax® IV e ciclosporina. Se for necessário que eles sejam usados em conjunto, a quantidade de ciclosporina no sangue deve ser monitorada e a dose deve ser ajustada adequadamente.

Não há necessidade de ajuste de dose quando Zitromax® IV for utilizado com os seguintes fármacos: cetirizina, didanosina, atorvastatina, carbamazepina, cimetidina, efavirenz, fluconazol, indinavir, metilprednisolona, midazolam, nelfinavir, rifabutina, sildenafil, terfenadina, teofilina, triazolam, trimetoprima/sulfametoxazol.

NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS CONTROLADOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU 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 SUA SAÚDE.

MODO DE USO

Zitromax® IV (azitromicina diidratada) pó para solução para infusão intravenosa apresenta-se como pó cristalino branco com odor característico.

O médico deve seguir as “Instruções para Administração” descritas abaixo para administrar Zitromax® IV.

Instruções para Administração

Zitromax® IV, pó para solução para infusão, é apresentado em frasco-ampola para uso único. O conteúdo do frasco deve ser reconstituído com 4,8 mL de água para injetáveis, para obtenção de uma solução contendo 100 mg/mL de azitromicina (ou seja, ao pó deve ser adicionada esta quantidade de água para injetáveis). Antes da administração, o volume da solução reconstituída deve ser adicionado a um diluente compatível (vide “Instruções para Diluição”) para produzir uma solução de concentração final de azitromicina igual a 1 mg/mL ou 2 mg/mL.

Zitromax® IV, pó para solução para infusão, após reconstituição e diluição destina-se à administração por infusão intravenosa (dentro da veia). Zitromax® IV não deve ser



administrado como uma injeção em “bolus” (sem diluir e de uma só vez na veia) ou injeção intramuscular (no músculo).

A concentração da solução para infusão (após reconstituição e diluição) e a velocidade de infusão de Zitromax® IV pó para solução para infusão, devem ser equivalentes a 1 mg/mL durante 3 horas, ou 2 mg/mL durante 1 hora. Uma dose intravenosa de 500 mg de Zitromax® IV deve ser infundida em no mínimo 1 hora.

Instruções para Reconstituição

A solução inicial de Zitromax® IV, pó para solução para infusão, deve ser preparada adicionando-se 4,8 mL de água para injetáveis ao frasco de 500 mg e agitando-se até completa dissolução. Uma vez que o frasco-ampola de Zitromax® IV, pó para solução para infusão, é embalado à vácuo, recomenda-se o uso de uma seringa convencional de 5 mL (não-automática) para assegurar a aplicação da quantidade exata de 4,8 mL de água para injetáveis. Cada mL da solução reconstituída contém 100 mg de azitromicina.

A estabilidade química e física “em uso” do produto reconstituído foi demonstrada durante 24 horas quando armazenado abaixo de 30°C. Quando diluída de acordo com as instruções (vide “Instruções para Diluição”), a solução (diluída) é química e fisicamente estável durante 24 horas quando armazenada abaixo de 30°C, ou durante 7 dias se armazenada sob refrigeração a 5°C.

Zitromax® IV, pó para solução para infusão, após reconstituição, deve ser utilizado imediatamente para evitar qualquer contaminação microbológica (por bactérias, vírus e fungos). Se o medicamento não for utilizado imediatamente, o período e as condições de armazenamento “em uso” são de responsabilidade de quem o preparou e normalmente não deve exceder 24 horas quando armazenado entre 2 e 8°C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições especiais (assépticas controladas e validadas).

A solução deve ser diluída imediatamente antes da administração de acordo com as “Instruções para Diluição”.

Instruções para Diluição

Para obter uma faixa de concentração de 1,0–2,0 mg/mL de azitromicina, deve-se transferir 5 mL da solução de azitromicina (100 mg/mL) para a quantidade apropriada de qualquer dos diluentes relacionados a seguir:

<i>Concentração Final da Solução para Infusão (mg/mL)</i>	<i>Quantidade do Diluente (mL)</i>
1,0 mg/mL	500 mL
2,0 mg/mL	250 mL

A solução reconstituída pode ser diluída em:

- Solução Salina Normal (cloreto de sódio a 0,9%);
- Solução Salina Normal 1/2 (cloreto de sódio a 0,45%);
- Dextrose a 5% em Água;
- Solução de Ringer Lactato;
- Dextrose a 5% em Salina Normal 1/2 (cloreto de sódio a 0,45%) com 20 mEq de cloreto de potássio;



- Dextrose a 5% em Solução de Ringer Lactato;
- Dextrose a 5% em Salina Normal 1/3 (cloreto de sódio a 0,3%);
- Dextrose a 5% em Salina Normal 1/2 (cloreto de sódio a 0,45%);
- Normosol® - M em 5% Dextrose;
- Normosol® - R em 5% Dextrose.

Os medicamentos para administração parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de micropartículas antes da administração (se está turvo ou contém pequenos fragmentos). Se houver evidência de micropartículas nos líquidos reconstituídos, a solução deve ser descartada.

Incompatibilidades

A solução reconstituída de Zitromax® IV, pó para solução para infusão intravenosa, deve ser diluída seguindo as instruções e utilizando uma das soluções de infusão compatíveis descritas anteriormente.

OUTRAS SUBSTÂNCIAS, ADITIVOS OU MEDICAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA NÃO DEVEM SER ADICIONADOS A ZITROMAX® IV, NEM ADMINISTRADOS SIMULTANEAMENTE POR INFUSÃO NA MESMA LINHA INTRAVENOSA.

Posologia

Uso em Adultos

Para o tratamento de pacientes adultos com pneumonia (infecção nos pulmões) adquirida na comunidade (ou seja, que não tenha sido adquirida durante internação hospitalar), causada por organismos sensíveis, a dose recomendada de Zitromax® IV, pó para solução para infusão, é de 500 mg em dose única diária (1 vez ao dia), por via intravenosa (na veia) durante, no mínimo, 2 dias. Se houver condições clínicas e indicação do médico, o tratamento endovenoso pode ser substituído por Zitromax® via oral, em dose única diária de 500 mg até que o tempo total (endovenoso e oral) seja de 7 a 10 dias. A substituição do tratamento intravenoso para o tratamento oral deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a resposta clínica.

Para o tratamento de pacientes adultos com doença inflamatória pélvica (infecção dos órgãos genitais internos) causada por organismos sensíveis, a dose recomendada de Zitromax® IV pó para solução para infusão, é de 500 mg em dose única diária (uma vez ao dia), por via intravenosa, durante 1 ou 2 dias. Após avaliação médica, se as condições clínicas forem adequadas, o tratamento endovenoso pode ser substituído por Zitromax® via oral, em dose única diária de 250 mg, até que a soma dos dias de uso endovenoso e oral complete 7 dias. Se o médico suspeitar da presença de microrganismos anaeróbios na infecção, um antimicrobiano apropriado pode ser associado à azitromicina.

Administração intravenosa: após reconstituição e diluição, a via de administração recomendada para Zitromax® IV é apenas infusão intravenosa. Zitromax® IV não deve ser administrado como injeção intravenosa em “bolus” (de uma única vez) ou injeção intramuscular (dentro do músculo) (vide “Instruções para Administração”).



A concentração da solução para infusão (após reconstituição e diluição – vide “Instruções para Administração”) e a velocidade de infusão para Zitromax® IV devem ser equivalentes a 1 mg/mL durante 3 horas ou 2 mg/mL durante 1 hora. Uma dose intravenosa de 500 mg de azitromicina deve ser administrada em no mínimo 1 (uma) hora.

Uso em Crianças

Não foram estabelecidas a eficácia e a segurança de Zitromax® IV pó para solução para infusão, no tratamento de infecções em crianças.

Uso em Pacientes Idosos

Se você for idoso, pode fazer uso da mesma dose utilizada em pacientes adultos.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Se você tem insuficiência renal (diminuição da função dos rins) considerada leve a moderada não é necessário fazer ajuste de dose. No caso de insuficiência renal grave, Zitromax® IV deve ser administrado com cautela (vide “Advertências”).

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Se você tem insuficiência hepática (diminuição da função do fígado) leve a moderada, as mesmas doses que são administradas a pacientes com a função hepática normal podem ser utilizadas. Porém, se a insuficiência for considerada grave pelo seu médico, este deve fazer ajuste de doses (vide “Advertências”).

Instruções no esquecimento da dose

O plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se você não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, QUE DEVE RESPEITAR SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

REAÇÕES ADVERSAS

Apesar de Zitromax® IV (azitromicina diidratada) ser bem tolerado, apresentando baixa incidência de efeitos indesejáveis, ao utilizá-lo sempre considere a possibilidade de ocorrer reações adversas, como dor e inflamação no local da infusão.



Sanguíneo e linfático: episódios passageiros de leve redução na contagem de neutrófilos (células de defesa do sangue) foram ocasionalmente observados nos estudos clínicos, embora uma relação causal com a Zitromax® IV não tenha sido estabelecida.

Ouvido e labirinto: disfunções auditivas (funcionamento anormal da audição), incluindo perda de audição, surdez e/ou tinido (zumbido), foram relatados por pacientes recebendo Zitromax® IV. Muitos desses eventos foram associados ao uso prolongado de altas doses em estudos clínicos. Nos casos em que informações de acompanhamento estavam disponíveis, foi observado que a maioria desses eventos foi reversível.

Gastrintestinal: náusea, vômito, diarreia, fezes amolecidas, desconforto abdominal (dor/cólica) e flatulência (aumento da quantidade de gases no estômago ou intestinos).

Hepático/Biliar: disfunção hepática (funcionamento anormal do fígado).

Pele e tecido subcutâneo: reações alérgicas incluindo *rash* (erupções na pele) e angioedema (inchaço associado à urticária, popularmente conhecido como reação alérgica, que provoca coceira e lesões vermelhas na pele).

Local de Aplicação: dor local e inflamação no local da infusão.

Em experiência pós-comercialização, os seguintes efeitos indesejáveis foram relatados:

Infecções e infestações: monilíase (infecção causada pelo fungo do gênero *Candida*) e vaginite (inflamação na vagina).

Sangüíneo e linfático: trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas, que são células sangüíneas que participam do processo de coagulação do sangue).

Sistema imunológico: anafilaxia (raramente fatal) (vide “Advertências”).

Metabolismo e nutrição: anorexia (falta de apetite).

Psiquiátrico: reação agressiva, nervosismo, agitação e ansiedade.

Sistema nervoso: tontura, convulsões (assim como com outros macrolídeos), cefaléia (dor de cabeça), hiperatividade, hipoestesia (diminuição da sensibilidade geral), parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente), sonolência e desmaio. Foram relatados casos raros de distúrbio do paladar/olfato e/ou perda, contudo, não foi estabelecida uma relação de causalidade.

Ouvido e labirinto: vertigem.

Cardíaco: palpitações e arritmias (alterações do ritmo do coração) incluindo taquicardia ventricular (assim como com outros macrolídeos) foram relatados, raros relatos de prolongamento QT e *torsade de pointes*, embora a relação causal com Zitromax® IV não tenha sido estabelecida (vide “Advertências”).

Vascular: hipotensão (diminuição da pressão sangüínea)

Gastrintestinal: vômito/diarreia (raramente resultando em desidratação), dispepsia (dor e queimação na região do estômago e esôfago), constipação (prisão de ventre), colite



pseudomembranosa (infecção do intestino por *C. difficile*), pancreatite (inflamação no pâncreas), raros relatos de descoloração da língua.

Hepático/Biliar: hepatite (inflamação do fígado) e icterícia colestática (coloração amarelada da pele devido à deposição de pigmento biliar) foram relatadas, assim como casos raros de necrose hepática (morte de células do fígado) e insuficiência hepática (redução grave da função do fígado), a qual raramente resultou em morte. Contudo, a relação causal não foi estabelecida.

Pele e tecido subcutâneo: reações alérgicas incluindo prurido (coceira), *rash* (erupção cutânea), fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz), edema (inchaço) e urticária (reação de hipersensibilidade, chamada popularmente de alergia, que cursa com lesões vermelhas na pele e coceira) e angioedema.

Músculo-esquelético e tecido conjuntivo: artralgia (dor nas articulações).

Renal e urinário: nefrite intersticial (inflamação em uma parte dos rins) e disfunção renal aguda.

Geral: foi relatado astenia (fraqueza), embora a relação causal não tenha sido estabelecida, cansaço e mal-estar (vide “Advertências”).

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Caso ocorra superdose do medicamento, procure auxílio médico imediatamente. Os sintomas são semelhantes àqueles observados com as doses recomendadas.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Zitromax® IV (azitromicina diidratada) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. Mantenha o frasco-ampola na embalagem original até a utilização.

O produto reconstituído é química e fisicamente estável durante 24 horas quando armazenado abaixo de 30°C. Quando diluído de acordo com as instruções (vide “Instruções para Diluição”), a solução diluída é química e fisicamente estável durante 24 horas quando armazenada abaixo de 30°C, ou durante 7 dias se armazenada sob refrigeração à 5°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição e diluição. Se não for utilizado imediatamente, o período e as condições de armazenamento “em uso” são de responsabilidade do usuário e normalmente não deve exceder 24 horas quando armazenado entre 2 e 8°C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

O MEDICAMENTO DEVE SER UTILIZADO IMEDIATAMENTE APÓS A RECONSTITUIÇÃO E DILUIÇÃO.





PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A azitromicina é o primeiro antibiótico da subclasse dos macrolídeos, conhecida como azalídeos, e é quimicamente diferente da eritromicina. É obtida 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 ribossômica 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 à 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 suscetibilidade devem 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 gonorrhoeae* e *Haemophilus ducreyi*.

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

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

Propriedades Farmacocinéticas



Absorção

Após a administração oral em humanos, a azitromicina é amplamente distribuída pelo corpo; a biodisponibilidade é de aproximadamente 37%. A azitromicina administrada sob a forma de cápsulas após uma refeição substancial tem a biodisponibilidade reduzida no mínimo em 50%. O tempo necessário para alcançar os picos de concentração plasmática é de 2 a 3 horas.

Distribuição

Em estudos animais foram 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.

Os estudos de farmacocinética em humanos demonstraram níveis acentuadamente maiores de azitromicina nos tecidos do que no plasma (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma), indicando que o fármaco se liga fortemente aos tecidos. A concentração nos tecidos-alvo, assim como os pulmões, amígdalas e próstata, excede a CIM_{90} para a maioria dos patógenos após dose única de 500 mg.

Após administração oral de doses diárias de 600 mg de Zitromax® a concentração plasmática média ($C_{máx}$) foi de 0,33 $\mu\text{g/mL}$ e 0,55 $\mu\text{g/mL}$ nos dias 1 e 22, respectivamente. O pico médio de concentração observado em leucócitos, no maior local de disseminação da *Mycobacterium avium-intracellulare*, foi de 252 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 49\%$) e acima de 146 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 33\%$) em 24 horas no estado de equilíbrio.

Eliminação

A meia-vida plasmática de eliminação terminal reflete bem a meia-vida de depleção tecidual de 2 a 4 dias. Aproximadamente 12% da dose administrada intravenosamente é excretada na urina em até 3 dias como fármaco inalterado, sendo a maior parte nas primeiras 24 horas. A excreção biliar constitui a principal via de eliminação da azitromicina como fármaco inalterado após administração oral. Concentrações muito altas de azitromicina inalterada foram encontradas na bile de 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 sugere que os metabólitos não participam da atividade microbiológica da azitromicina.

Farmacocinética em Pacientes do Grupo de Risco

Idosos

Em voluntários idosos (> 65 anos) foi observado um leve aumento nos valores da AUC após um regime de 5 dias, quando comparado ao de voluntários jovens (< 40 anos), mas este aumento não foi considerado clinicamente significativo, sendo que neste caso o ajuste de dose não é recomendado.

Insuficiência Renal

A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular 10 – 80 mL/min) não foi afetada quando administrada em dose



única de 1 g de azitromicina de liberação imediata. Diferenças estatisticamente significativas na AUC_{0-120} (8,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ vs 11,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), $C_{\text{máx}}$ (1,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs 1,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 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.

Insuficiência Hepática

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 reduzido.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Foi observada fosfolipidose (acúmulo intracelular de fosfolípidos) em vários tecidos (por ex. olhos, gânglios da raiz dorsal, fígado, bexiga, rins, baço e/ou pâncreas) de ratos, camundongos e cachorros após doses múltiplas de azitromicina. A fosfolipidose foi observada em um grau similar nos tecidos de ratos e cachorros neonatos. Foi demonstrado que o efeito é reversível após descontinuação do tratamento com azitromicina. A significância da descoberta para animais e para humanos não é conhecida.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da Pneumonia Adquirida na Comunidade

Em um estudo aberto, não-comparativo, os pacientes receberam azitromicina por infusão IV (durante 2 a 5 dias), seguida por azitromicina por via oral (até completar um ciclo terapêutico de 7 a 10 dias) para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade. O índice de sucesso clínico (cura + melhora) em 10–14 dias após o tratamento foi de 88% (74/84) e em 4–6 semanas foi de 86% (73/85) entre os pacientes avaliados.

Em um estudo aberto, comparativo, randomizado, envolvendo a azitromicina (IV seguida por tratamento oral) *versus* cefuroxima (IV seguida por tratamento oral, associada à eritromicina, conforme a necessidade) para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, não foram observadas diferenças estatísticas entre esses tratamentos.

Esses dois estudos indicaram uma frequência global de cura de 84% (16/19) para pacientes sorologicamente positivos para *Legionella pneumophila*. Além disso, em um estudo aberto, não-comparativo, os pacientes diagnosticados como positivos para *Legionella pneumophila* (sorogrupo 1), por meio de um teste urinário específico para detecção de antígenos, foram tratados com azitromicina por via IV, seguida por azitromicina oral. Após 10–14 dias, 16 dos 17 pacientes avaliáveis estavam clinicamente curados e, após 4–6 semanas, 20 de 20 pacientes avaliáveis estavam clinicamente curados.

A azitromicina mostrou-se tão efetiva quanto a associação ácido clavulânico/amoxicilina para o tratamento de infecções do trato respiratório inferior. A dose de azitromicina foi de 500 mg no primeiro dia, seguida de 250 mg nos 4 dias seguintes; a dose de ácido clavulânico/amoxicilina de 125/500 mg a cada 8 horas. A taxa de resposta clínica foi de 92% e 87%, respectivamente. A diferença não foi estatisticamente significativa.



A azitromicina (500 mg/dia no primeiro dia e 250 mg/dia nos 4 dias seguintes) mostrou-se tão efetiva quanto cefaclor (500 mg, 3 vezes ao dia, por 10 dias) para o tratamento de bronquite, pneumonia e exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica. Em um estudo realizado com 272 pacientes com pneumonia, que foram randomizados, observou-se cura clínica em 96% com azitromicina e 94% com cefaclor. *H. influenzae* foi significativamente melhor tratado com azitromicina (94,5% vs 61,1%).

A azitromicina mostrou-se mais efetiva para o tratamento de crianças com pneumonia adquirida na comunidade. Cento e dez crianças, de 1 mês a 14 anos, foram separadas em 2 grupos: com pneumonia clássica e com pneumonia atípica. Os pacientes com pneumonia clássica foram randomizados em 2 grupos terapêuticos: amoxicilina (75 mg/kg/dia, 7 dias) ou azitromicina (10 mg/kg/dia, 3 dias). Os pacientes com pneumonia atípica também foram randomizados: azitromicina (10 mg/kg/dia, 3 dias) e eritromicina (50 mg/kg/dia, 14 dias). Após 7 dias do início do tratamento, entre as crianças portadoras de pneumonia atípica, a normalização do RX foi mais freqüente nas que usaram azitromicina do que nas que usaram amoxicilina (81% vs 60,9%, $p=0,009$). A mesma performance foi observada entre as crianças com pneumonia atípica que foram reavaliadas no 14º dia após o tratamento: 100% das que usaram azitromicina apresentavam RX normal vs 81% das que haviam usado eritromicina ($p=0,059$). Resultados semelhantes foram observados em relação ao tempo até a interrupção da tosse (3,6 + 1,9 dias nos que usaram azitromicina vs 5,5 + 3,6 dias nos que usaram eritromicina, $p=0,02$). Somente 3 crianças, do grupo da eritromicina, apresentaram eventos adversos (diarréia).

Tratamento de Doença Inflamatória Pélvica

Os resultados de um estudo aberto indicam que três esquemas terapêuticos (azitromicina versus azitromicina/metronidazol versus doxiciclina, metronidazol, cefoxitina e probenecida) foram comparáveis em termos de eficácia e segurança para o tratamento de mulheres com doença inflamatória pélvica aguda. Em um outro estudo comparativo, aberto, envolvendo pacientes com doença inflamatória pélvica aguda, as pacientes foram tratadas com azitromicina IV/oral versus azitromicina IV mais metronidazol IV/oral versus doxiciclina oral mais co-amoxiclav IV/oral. Esses esquemas terapêuticos também foram comparáveis em termos de eficácia e segurança. Os dados originados desses estudos mostraram um índice de sucesso clínico global (cura + melhora) maior ou igual a 97% em todos os grupos terapêuticos ao final do tratamento, com 96% ou mais dos patógenos erradicados. No acompanhamento, um número equivalente ou maior que 90% dos patógenos foram erradicados.

INDICAÇÕES

Zitromax® IV (azitromicina diidratada) pó para solução para infusão intravenosa, é indicado para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade causada por organismos susceptíveis, incluindo *Legionella pneumophila*, em pacientes que requerem tratamento intravenoso inicial.

Zitromax® IV também é indicado para o tratamento de doença inflamatória pélvica causada por organismos susceptíveis (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma hominis*), em pacientes que requerem tratamento intravenoso inicial.

CONTRA-INDICAÇÕES



Zitromax® IV (azitromicina diidratada) é contra-indicado a indivíduos com hipersensibilidade à azitromicina, à eritromicina, a qualquer antibiótico macrolídeo, cetolídeo ou a qualquer componente da fórmula.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Instruções para Administração

Zitromax® IV (azitromicina diidratada) pó para solução para infusão, é apresentado em frascos-ampola para uso único. O conteúdo do frasco deve ser reconstituído com 4,8 mL de água para injetáveis, para obtenção de uma solução contendo 100 mg/mL de azitromicina. Antes da administração, o volume da solução reconstituída deve ser adicionado a um diluente compatível (vide “Instruções para Diluição”) para produzir uma solução de concentração final de azitromicina igual a 1 mg/mL ou 2 mg/mL.

Zitromax® IV pó para solução para infusão, após reconstituição e diluição, destina-se à administração por infusão intravenosa. Zitromax® IV não deve ser administrado como uma injeção em “bolus” ou injeção intramuscular.

A concentração da solução para infusão (após reconstituição e diluição) e a velocidade de infusão de Zitromax® IV pó para solução para infusão, devem ser equivalentes a 1 mg/mL durante 3 horas, ou 2 mg/mL durante 1 hora. Uma dose intravenosa de 500 mg de Zitromax® IV deve ser infundida em no mínimo 1 hora.

Instruções para Reconstituição

Preparar a solução inicial de Zitromax® IV pó para solução para infusão, adicionando 4,8 mL de água para injetáveis ao frasco de 500 mg e agitar até completa dissolução. Uma vez que os frascos-ampola de Zitromax® IV pó para solução para infusão, são embalados à vácuo, recomenda-se o uso de uma seringa convencional de 5 mL (não-automática) para assegurar a aplicação da quantidade exata de 4,8 mL de água para injeção. Cada mL da solução reconstituída contém 100 mg de azitromicina.

A estabilidade química e física “em uso” do produto reconstituído foi demonstrada durante 24 horas quando armazenado abaixo de 30°C. Quando diluída de acordo com as instruções (vide “Instruções para Diluição”), a solução diluída é química e fisicamente estável durante 24 horas quando armazenada abaixo de 30°C, ou durante 7 dias se armazenada sob refrigeração a 5°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o período e as condições de armazenamento “em uso” são de responsabilidade do usuário e normalmente não devem exceder 24 horas quando armazenado entre 2 e 8°C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Diluir essa solução imediatamente antes da administração de acordo com as “Instruções para Diluição”.

Instruções para Diluição



Para obter uma faixa de concentração de 1,0–2,0 mg/mL de azitromicina, transferir 5 mL da solução de azitromicina (100 mg/mL) para a quantidade apropriada de qualquer dos diluentes relacionados a seguir:

<i>Concentração Final da Solução para Infusão (mg/mL)</i>	<i>Quantidade do Diluente (mL)</i>
1,0 mg/mL	500 mL
2,0 mg/mL	250 mL

A solução reconstituída pode ser diluída em:

- Solução Salina Normal (cloreto de sódio a 0,9%)
- Solução Salina Normal 1/2 (cloreto de sódio a 0,45%)
- Dextrose a 5% em Água
- Solução de Ringer Lactato
- Dextrose a 5% em Salina Normal 1/2 (cloreto de sódio a 0,45%) com 20 mEq de cloreto de potássio
- Dextrose a 5% em Solução de Ringer Lactato
- Dextrose a 5% em Salina Normal 1/3 (cloreto de sódio a 0,3%)
- Dextrose a 5% em Salina Normal 1/2 (cloreto de sódio a 0,45%)
- Normosol® - M em 5% Dextrose
- Normosol® - R em 5% Dextrose

Os medicamentos para administração parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de micropartículas antes da administração. Se houver evidência de micropartículas nos líquidos reconstituídos, a solução deve ser descartada.

Incompatibilidades

A solução reconstituída de Zitromax® IV pó para solução para infusão intravenosa, deve ser diluída seguindo as instruções e utilizando uma das soluções de infusão compatíveis descritas anteriormente.

OUTRAS SUBSTÂNCIAS, ADITIVOS OU MEDICAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA NÃO DEVEM SER ADICIONADOS A ZITROMAX® IV, NEM ADMINISTRADOS SIMULTANEAMENTE POR INFUSÃO NA MESMA LINHA INTRAVENOSA.

Conservação Depois de Aberto

Zitromax® IV deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. Mantenha os frascos-ampola na embalagem original até a utilização.

O produto reconstituído é estável durante 24 horas quando armazenado abaixo de 30° C. Quando diluído de acordo com as instruções (vide “Instruções para Diluição”), a solução (diluída) é estável durante 24 horas quando armazenada abaixo de 30°C, ou durante 7 dias se armazenada sob refrigeração a 5°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição e diluição. Se não for utilizado imediatamente, o período e as condições de



armazenamento “em uso” são de responsabilidade do usuário e normalmente não deve exceder 24 horas quando armazenado entre 2–8°C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

POSOLOGIA

Cada frasco-ampola de Zitromax® IV contém o equivalente a 500 mg de azitromicina base.

Para o tratamento de pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade causada por organismos sensíveis, a dose recomendada de Zitromax® IV (azitromicina diidratada) pó para solução para infusão, é de 500 mg em dose única diária, por via intravenosa durante, no mínimo, 2 dias. O tratamento intravenoso deve ser seguido por Zitromax®, via oral, em dose única diária de 500 mg até completar um ciclo terapêutico de 7 a 10 dias. A substituição do tratamento intravenoso para o tratamento oral deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a resposta clínica.

Para o tratamento de pacientes adultos com doença inflamatória pélvica causada por organismos sensíveis, a dose recomendada de Zitromax® IV pó para solução para infusão, é de 500 mg em dose única diária, por via intravenosa, durante 1 ou 2 dias. O tratamento intravenoso deve ser seguido por Zitromax®, via oral, em dose única diária de 250 mg até completar um ciclo terapêutico de 7 dias. A substituição do tratamento intravenoso para o tratamento oral deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a resposta clínica. Caso haja suspeita da presença de microrganismos anaeróbios na infecção, um antimicrobiano anaerobicida pode ser administrado em associação à azitromicina.

Administração intravenosa: após reconstituição e diluição, a via de administração recomendada para Zitromax® IV é apenas infusão intravenosa. Não administrar como injeção intravenosa em “bolus” ou injeção intramuscular (vide “Advertências e Modo de Usar e Conservação Depois de Aberto”).

A concentração da solução para infusão (após reconstituição e diluição – vide “Instruções para Administração”) e a velocidade de infusão de Zitromax® IV devem ser equivalentes a 1 mg/mL durante 3 horas ou 2 mg/mL durante 1 hora. Uma dose intravenosa de 500 mg de azitromicina deve ser infundida em no mínimo 1 hora.

Uso em Crianças

Não foram estabelecidas a eficácia e a segurança de Zitromax® IV pó para solução para infusão, no tratamento de infecções em crianças.

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). No caso de insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min), Zitromax® IV deve ser administrado com cautela (vide “Advertências e Propriedades Farmacocinéticas”).

Uso em 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 (vide “Advertências – Geral”).

Dose Omitida

O plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

ADVERTÊNCIAS

Geral

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

Uma vez que a principal via de eliminação da azitromicina é o fígado, Zitromax® IV (azitromicina diidratada) 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 a possibilidade teórica de ergotismo, Zitromax® IV e derivados do ergô não devem ser co-administrados.

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

Foi relatada diarreia associada a *Clostridium difficile* com a maioria dos agentes antibacterianos, incluindo azitromicina, que pode variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon permitindo o crescimento de *C. difficile*.

A *C. difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de diarreia associada. Hipertoxinas produzidas por cepas de *C. difficile* causaram aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a tratamento antimicrobiano e podem requer colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos. É necessário cuidado médico nestes casos.

Em pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min) foi observado um aumento de 33% na exposição sistêmica à azitromicina (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).



Intervalo QT e repolarização cardíaca prolongados, risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e *torsades de pointes* foram observados nos tratamentos com outros macrolídeos. Um efeito similar com azitromicina não pode ser completamente excluído em pacientes sob risco aumentado de repolarização cardíaca prolongada (vide “Reações Adversas”).

Zitromax® IV pó para solução para infusão, deve ser reconstituído e diluído conforme orientação (vide “Instruções para Administração”) e administrado por infusão intravenosa durante um período não inferior a 1 hora. Não administrar como injeção em “bolus” ou injeção intramuscular.

Todos os voluntários que receberam a solução reconstituída de Zitromax® IV em uma concentração igual a 2,0 mg/mL, apresentaram reações no local da infusão. Portanto, devem ser evitadas concentrações mais elevadas.

Zitromax® IV não deve ser usado por outra via de administração que não a intravenosa. Não administrar Zitromax® IV como injeção intravenosa em “bolus” ou injeção intramuscular.

Uso Durante a Gravidez e Lactação

Estudos reprodutivos em animais foram realizados com doses maiores que a dose com concentração moderadamente tóxica para a mãe. Nestes estudos não foram encontradas evidências de danos ao feto devido a azitromicina. No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução em animais não podem sempre prever a resposta humana, Zitromax® IV só deve ser usado durante a gravidez se houver clara necessidade.

Não existem dados de secreção no leite materno. Como muitos fármacos são excretados no leite materno, Zitromax® IV não deve ser usado no tratamento de lactantes a não ser que o médico julgue que o potencial benefício para a mãe justifique os riscos potenciais para a criança.

Zitromax® IV é um medicamento classificado na categoria B de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em Idosos: vide “Posologia”.

Uso em Crianças: vide “Posologia”.

Uso durante a Gravidez e Lactação: vide “Advertências”.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: vide “Posologia”.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: vide “Posologia”.



INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes informações aplicam-se à utilização da azitromicina, via oral:

antiácidos: não se espera que a administração de antiácidos orais afete a disposição da azitromicina administrada por via intravenosa.

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

didanosina (dideoxinosina): 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: 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.

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.

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

Foram conduzidos estudos farmacocinéticos entre a azitromicina e os seguintes fármacos conhecidos por participarem significativamente do metabolismo mediado pelo citocromo P450:

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

carbamazepina: em um estudo de interação farmacocinética em voluntários saudáveis, 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 que receberam 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 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 adequadamente.

efavirenz: a co-administração de uma dose única de 600 mg de azitromicina e 400 mg diários de efavirenz, 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 da azitromicina não foram alteradas pela co-administração de fluconazol; porém, foi observada uma diminuição clinicamente insignificante na $C_{máx}$ (18%) da azitromicina. Nenhum ajuste de dose é necessário quando estes fármacos são 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 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 azitromicina (1200 mg) e nelfinavir no estado de equilíbrio (750 mg, a cada 8 horas) resultou em um aumento da concentração de azitromicina. Nenhum evento adverso clinicamente significativo foi observado e não é necessário ajuste de dose.

rifabutina: a co-administração da azitromicina com a rifabutina não afetou as concentrações séricas 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 (vide “Reações Adversas”).

sildenafil: em voluntários masculinos normais e sadios, não houve evidência de efeito da azitromicina (500 mg diários por 3 dias) na AUC e na $C_{máx}$ da sildenafil ou do seu principal metabólito circulante.

terfenadina: estudos farmacocinéticos não demonstraram 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 efeito significativo em qualquer variável farmacocinética do triazolam comparada ao triazolam e placebo.

trimetoprima/sulfametoxazol: a co-administração de trimetoprima e sulfametoxazol (160 mg/ 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 às observadas em outros estudos. Nenhum ajuste de dose é necessário.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Zitromax® IV (azitromicina diidratada) é bem tolerado, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais.

Sangüíneo e Linfático: episódios transitórios de uma leve redução na contagem de neutrófilos foram ocasionalmente observados nos estudos clínicos, embora uma relação causal com a azitromicina não tenha sido estabelecida.

Ouvido e Labirinto: disfunções auditivas, incluindo perda de audição, surdez e/ou tinido foram relatados por pacientes recebendo azitromicina. Muitos desses eventos foram associados ao uso prolongado de altas doses em estudos clínicos. Nos casos em que informações de acompanhamento estavam disponíveis, foi observado que a maioria desses eventos foi reversível.

Gastrintestinal: náusea, vômito, diarreia, fezes amolecidas, desconforto abdominal (dor/cólica) e flatulência.

Hepatobiliar: disfunção hepática.

Pele e Tecido Subcutâneo: reações alérgicas incluindo *rash* e angioedema.

Local de Aplicação: dor local e inflamação no local da infusão.



Em experiência pós-comercialização, foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis:

Infecções e Infestações: monilíase e vaginite.

Sangüíneo e Linfático: trombocitopenia.

Sistema Imunológico: anafilaxia (raramente fatal) (vide “Advertências”).

Metabolismo e Nutrição: anorexia.

Psiquiátrico: reação agressiva, nervosismo, agitação e ansiedade.

Sistema Nervoso: tontura, convulsões (assim como outros macrolídeos), cefaléia, hiperatividade, hipoestesia, parestesia, sonolência e desmaio. Foram relatados casos raros de distúrbio de paladar/ olfato e/ou perda. No entanto, não foi estabelecida relação de causalidade .

Ouvido e Labirinto: vertigem.

Cardíaco: palpitações e arritmias incluindo taquicardia ventricular (assim como ocorre com outros macrolídeos) foram relatados. Há relatos raros de prolongamento QT e *torsade de pointes*. A relação causal entre a azitromicina e esses efeitos não foi estabelecida (vide “Advertências”).

Vascular: hipotensão.

Gastrintestinal: vômito/diarréia (raramente resultando em desidratação), dispepsia, constipação, colite pseudomembranosa, pancreatite e raros relatos de descoloração da língua.

Hepatobiliar: hepatite e icterícia colestática foram relatadas, assim como casos raros de necrose hepática e insuficiência hepática, a qual raramente resultou em morte. Contudo, a relação causal não foi estabelecida.

Pele e Tecido Subcutâneo: reações alérgicas incluindo prurido, *rash* (erupção cutânea), fotossensibilidade, edema, urticária e angioedema. Foram relatados raros casos de reações dermatológicas graves incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Músculo-Esquelético e Tecido Conjuntivo: artralgia.

Renal e Urinário: nefrite intersticial e disfunção renal aguda.

Geral: foi relatado astenia (embora a relação causal não tenha sido estabelecida), cansaço, mal-estar.

SUPERDOSE

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



ARMAZENAGEM

Zitromax® IV (azitromicina diidratada) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. Mantenha os frascos-ampola na embalagem original até a utilização.

O produto reconstituído é química e fisicamente estável durante 24 horas quando armazenado abaixo de 30°C. Quando diluído de acordo com as instruções (vide "Instruções para Diluição"), a solução diluída é química e fisicamente estável durante 24 horas quando armazenada abaixo de 30°C, ou durante 7 dias se armazenada sob refrigeração a 5°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição e diluição. Se não for utilizado imediatamente, o período e as condições de armazenamento "em uso" são de responsabilidade do usuário e normalmente não deve exceder 24 horas quando armazenado entre 2 e 8°C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa.



PARTE IV

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0045

Farmacêutica Responsável: Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Número do lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Produto fabricado por:

Ben Venue Laboratories
Bedford, Ohio – EUA

Embalado por:

Pfizer PGM
Amboise – França

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Monteiro Lobato, 2.270
CEP 07190-001 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

“Produto licenciado por Pliva, Zagreb, Croácia”

Fale Pfizer 0800-16-7575

www.pfizer.com.br

ZIV06