

prolongados, levando a risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e Torções de Pointes foram observados nos tratamentos com macrolídeos incluindo claritromicina (vide item 9. Reações Adversas). O médico deverá considerar o risco de prolongamento do intervalo QT, que pode ser fatal, ao pesar os riscos e benefícios de azitromicina para propósitos de risco, incluindo:

- Pacientes com prolongamento do intervalo QT documentado no diagnóstico;
- Pacientes simultaneamente recebendo tratamento com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, ou como antiarrítmicos das classes Ia/III, agentes antiúlcero, anti-epilépticos e tiorazolidina; e
- Pacientes com distúrbios eletrolíticos, principalmente em casos de hipocalcemia e hipomagnesemia. Pacientes com insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca clinicamente relevante; Pacientes idosos; pacientes idosos podem ser mais suscetíveis aos efeitos droga-associados no intervalo QT.

Atenção grave: Interações das sinérgias de misturas graves foram relatadas em pacientes em tratamento com azitromicina.

Administração Intravenosa: A azitromicina de hidrato, deve ser reconstituída e diluída conforme orientações e administrada por infusão intravenosa durante um período não inferior a 1 hora. **Não administrar como injeção em "bolus" ou injeção intramuscular** (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Instruções para Administração).

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas: Não há evidências de que azitromicina possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

Uso Durante a Gravidez: Estudos reprodutivos em animais foram realizados com doses até a concentração moderadamente tóxica para a mãe. Nestes estudos não foram encontradas evidências de danos ao feto devido à azitromicina. Há uma grande quantidade de dados de estudos observacionais realizados em várias países sobre a exposição à azitromicina durante a gravidez, em comparação com o não uso de antibióticos ou o uso de outros antibióticos durante o mesmo período. Embora a maioria dos estudos não sugira uma associação com efeitos adversos no feto, como malformações congênitas, máximas ou malformações cardiovasculares, há evidências epidemiológicas limitadas de um risco aumentado de aborto após a exposição à azitromicina no início da gravidez.

A azitromicina só deve ser usada durante a gravidez se clinicamente necessário e se espera que o benefício do tratamento supere quaisquer possíveis riscos aumentados que possam existir.

A azitromicina de hidrato 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.

Uso durante a Lactação: A informação limitada disponível na literatura publicada indica que a azitromicina está presente no leite humano com uma dose média estimada de 0,1 a 0,3 mg/kg/dia. Não foram observados efeitos adversos graves da azitromicina nos lactantes amamentados.

Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapia com azitromicina, levando em conta o benefício da amamentação para o bebê e o benefício da terapêutica para a mulher.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Fertilidade: Em estudos de fertilidade realizados em ratos, foram observados redução das taxas de gravidez após a administração de azitromicina. A relevância desta descoberta para o ser humano é desconhecida.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deve ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas no fortemente suscetível por seres causados por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataques de arritmia ventriculares graves do tipo "torções de pontos", que é potencialmente fatal (morte súbita).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

antibióticos: Em estudos de farmacocinética que investigou o efeito de administração simultânea de ampicilina e azitromicina, não sendo observado qualquer efeito sobre a biodisponibilidade global, embora as concentrações plasmáticas máximas foram reduzidas em cerca de 24%.

antifúngicos em voluntários saudáveis: a coadministração de azitromicina em um regime de 5 dias com 20mg de cetoconazole no estudo de equilíbrio não resultou em interação farmacocinética nem em alterações significativas no intervalo QT.

anticoagulantes orais do tipo cumarínicos: em um estudo de interação farmacocinética, a azitromicina não alterou o efeito anticoagulante de uma dose única de 15mg de varfarina, quando administrada a voluntários saudáveis. No período pré-conceitualização foram recebidos relatos de potencialização da anticoagulação, subsequente à coadministração 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 relatada a monitoração do tempo de protrombina quando a azitromicina é usada em pacientes recebendo anticoagulantes orais do tipo cumarínicos.

ciclosporina: em um estudo de farmacocinética com voluntários saudáveis, que receberam doses orais de 500mg/dia de azitromicina por 1 dia, o efeito dose interval de 10mg/kg de ciclosporina, C_{tr} , resultou de ciclosporina e a AUC₀₋₁₂ foram consideradas significativamente elevadas. Consequentemente, deve-se ser cuidado antes de considerar o uso concomitante destes fármacos. Se for necessária a coadministração, os níveis de ciclosporina devem ser monitorados e a dose deve ser ajustada adequadamente.

cifedravir: existe uma possibilidade teórica de interação entre azitromicina e didanosina de ergot (vide item 5. Advertências e Precauções).

clonazepam: doses únicas de 1.000mg e doses múltiplas de 1.200mg ou 600mg de azitromicina tiveram um pequeno efeito na farmacocinética plasmática ou no escapezamento da zolpidem ou de seus metabólitos genotóxicos. Entretanto, a administração de azitromicina aumentou as concentrações do metabolito clonazepam ativo, a zolpidem hidroxifenil, nas células neuroativas do sangue periférico. O significado clínico deste resultado ainda não foi elucidado, porém pode beneficiar os pacientes. A azitromicina não interfere significativamente com o sistema do citocromo P450 hepático. Acrescente-se que não há participação da azitromicina nas interações

farmacocinéticas medicamentosas como observado com a eritromicina e outros macrolídeos. A indução ou inibição do citocromo P450 hepático via complexo citocromo-metabolizável ocorre com a azitromicina.

Formas orodispersíveis farmacocinéticas entre a azitromicina e os seguintes fármacos conhecidos por participarem significativamente do metabolismo mediado pelo citocromo P450:

- **midazolam:** em voluntários saudáveis, a coadministração de azitromicina 500mg/dia por 3 dias não causou alterações clinicamente significativas na farmacocinética e na farmacodinâmica de uma dose única de 15mg de midazolam.
- **sefipirar:** a coadministração de azitromicina (1.200mg) e sefipirar no estudo de equilíbrio (750mg, 3 vezes ao dia) resultou em aumento da concentração de coadministração tem sido relatado casos de rabdomiólise em pacientes recebendo azitromicina concomitante.
- **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.
- **eritromicina:** a coadministração da azitromicina com a eritromicina não afetou as concentrações séricas dos fármacos.
- **fenitoina:** não houve interação em indivíduos tratados com azitromicina e fenitoina concomitantemente. Embora a nontopografia tenha sido relacionada ao uso da fenitoina, uma relação causal não foi estabelecida para o uso da combinação da fenitoina com a azitromicina (vide item 9. Reações Adversas).
- **alendronato:** em voluntários masculinos normais e saudáveis não houve evidência de efeito da azitromicina (500mg diários por 3 dias) na AUC e na C_{tr} da sílica/silica ou do seu principal metabólito circulante.
- **terfenadina:** estudos farmacocinéticos não demonstraram evidência de interação entre a azitromicina e a terfenadina. Foram relatados casos raros 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 coadministradas em voluntários saudáveis.
- **eritromicina:** em 14 voluntários saudáveis, a coadministração de azitromicina 500mg no dia 1 e 250mg no dia 2 com 0,125mg de triazolam no dia 2, não produziu efeito significativo em qualquer parâmetro farmacocinético da triazolam comparado ao triazolam administrado isoladamente.
- **eritromicina/plaquetas:** a coadministração de triazepam e sulfatoacetazol (100mg/500mg) durante 7 dias com 1.200mg de azitromicina administrado no 7º dia de tratamento não produziu efeito significativo nos picos de concentrações, na exposição total ou no escapezamento total de triazepam quanto à sulfatoacetazol. As concentrações séricas de azitromicina foram similares às observadas em outros estudos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C), PROTEGER DO CALOR E DA UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da sua fabricação.

Numero de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Cuidado com sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: pó hipocrispico branco ou quase branco. Após reconstituição, solução límpida, incolor e isenta de partículas opacas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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.

Posologia: Para o tratamento de pacientes adultos com prescrição adquirida na comunidade causada por organismos sensíveis, a dose recomendada de azitromicina de hidrato é de 500mg em doses únicas diárias, por via intravenosa durante, no mínimo, 2 dias. O tratamento intravenoso deve ser seguido por azitromicina de hidrato, via oral, em dose única diária de 500mg até completar um ciclo terapêutico de 7 a 10 dias. A substituição do tratamento intravenoso para o tratamento oral deve ser concluída 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 azitromicina de hidrato é de 500mg em dose única diária, por via intravenosa, durante 1 ou 2 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 antibiótico broad-spectrum pode ser administrado em associação à azitromicina.

Administração intravenosa: após reconstituição e diluição, a via de administração recomendada para azitromicina de hidrato é apenas infusão intravenosa. **Não administrar como injeção intramuscular em "bolus" ou injeção intramuscular** (vide "Instruções para Administração") item 5. Advertências e Precauções).

A concentração da solução para infusão (epi reconstituída e diluída - vide "Instruções para Administração") e a velocidade de infusão de azitromicina de hidrato devem ser equivalentes a 1mg/ml, durante 3 horas ou 2mg/ml, durante 1 hora. Uma dose intravenosa de 500mg de azitromicina deve ser infundida em no máximo 1 hora.

Uso em Pacientes Idosos: A mesma dose utilizada em pacientes adultos pode ser utilizada em pacientes idosos. Pacientes idosos podem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de arritmias Torções de Pointes do que pacientes mais jovens (vide item 5. Advertências e Precauções).

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: Não é necessário ajuste de dose em pacientes com taxa de filtração glomerular 10 - 80ml/min. Não no caso de taxa de filtração glomerular < 10ml/min, azitromicina de hidrato deve ser administrada com cautela (vide item 5. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

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 item 5. Advertências e Precauções).

Dose Onidox: O plano de tratamento a definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose de medicamento, o médico deve redefinir a

programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A azitromicina de hidrato é bem tolerada, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais.

Em estudos clínicos com azitromicina os seguintes efeitos indesejáveis:

- **Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático:** episódios transientes de uma leve redução na contagem de neutrófilos foram ocasionalmente observados nos estudos clínicos.
- **Distúrbios do Orelha e Labirinto:** desconfortos auditivos, incluindo perda de audição, suando e/ou tinnitus foram relatados por pacientes recebendo azitromicina. Muitos desses eventos foram associados ao uso prolongado de alta dose em estudos clínicos. Nos casos em que informações de acompanhamento estarem disponíveis, foi observado que a maioria desses eventos foi reversível.
- **Distúrbios Gastrointestinais:** náuseas, vômitos, diarreia, fezes amolecidas, desconforto abdominal (dispepsia) e flatulência.
- **Distúrbios Hepatobiliares:** distúrbios hepáticos.

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo: reações alérgicas incluindo rash e angioedema.

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

Em experiência pré-conceitualização, foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis:

- **Infecções e Infestações:** monilíase e vaginite.
- **Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático:** trombocitopenia.

Distúrbios do Sistema Imunológico: anafilaxia (tratamento fatal) (vide item 5. Advertências e Precauções).

Distúrbios do Metabolismo e Nutrição: anorexia.

Distúrbios Psiquiátricos: reações agêneas, nervosismo, agitação e ansiedade.

Distúrbios do Sistema Nervoso: tonturas, convulsões, cefaleia, hiperventilação, hipotensão, paralisia, confusão e dormência. Foram relatados casos raros de distúrbio de paladar/difícil com gosto.

Distúrbios do Orelha e Labirinto: zumbido, tinnitus, alterações na audição, vertigem.

Distúrbios Cardíacos: palpitações e arritmia incluindo taquicardia ventricular foram relatadas. Há relatos raros de prolongamento QT e Torções de Pointes (vide item 5. Advertências e Precauções).

Distúrbios Vasculares: hipertensão.

Distúrbios Gastrointestinais: vômitos/diarreia (tratamento resultando em desidratação), dispepsia, constipação, colite pseudomembranosa, pancreatite e náuseas relatadas de desconforto da língua.

Distúrbios Hepatobiliares: hepatite e esteatite coléctica foram relatadas, assim como casos raros de necrose hepática e insuficiência hepática, que causaram em morte

(vide item 5. Advertências e Precauções - Hepatotoxicidade).

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo: reações alérgicas incluindo prurido, rash, fotossensibilidade, edema, urticária e angioedema. Foram relatados casos raros de reações dermatológicas graves incluindo eritema multiforme, Pseudoexantema Generalizado Agudo (PGEA), Síndrome de Stevens Johnson (SJS), Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN) e reações Adversas a Medicamentos com Eosinofilia e Síndromes Sistêmicas (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Distúrbios Musculoesqueléticos e Tecido Conjuntivo: artalgia.

Distúrbios Renal e Linfático: nefrite intersticial distúrbio renal agudo.

Distúrbios Gerais e no Local de Aplicação: anemia, cãimbra, mal-estar.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, ou vá ao pronto-socorro de mais orientações.

DIZIQUES LEGAIS

Registro nº 1.0370/0755

Farm. Resp. Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

Registrado e produzido por:

LABORATÓRIO TEUTO

BRASILÉIRO S/A.

CNPJ - 17.159.229/0001-76

V.P. 10-Máximo 11 Q/L 13 - DADA

CEP 75132-140 - Anápolis - GO

SAC | 0800 62 18 001

TEUTO **COMBIMED**

USO SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECETA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

PROIBIDA A VENDA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/06/2024.

