

SELIMAX[®]
azitromicina di-hidratada
Comprimidos revestidos 500 mg

USO ORAL
USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 500 mg de azitromicina base. Embalagem com 3 comprimidos revestidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

azitromicina di-hidratada (equivalente a 500 mg de azitromicina base)..... 524,10 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido
(fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, amido, estearato de magnésio, crospovidona, laurilsulfato de sódio, povidona, dióxido de silício, talco, macrogol, dióxido de titânio e ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilato)

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

SELIMAX[®] é um medicamento que tem como substância ativa um antibiótico que age impedindo o crescimento e a reprodução das bactérias sensíveis à azitromicina. SELIMAX[®] é indicado no tratamento de infecções do trato respiratório, como bronquite e pneumonia, e das vias aéreas, como sinusite (infecção nos seios da face), faringite (inflamação da faringe) ou amigdalite (inflamação das amígdalas); infecções da pele e tecidos moles; em otite média (infecção do ouvido médio) aguda e nas doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) não complicadas no homem e na mulher, devido à clamídia e gonorreia. É também indicado no tratamento de cancro devido a *Haemophilus ducreyi* (espécie de bactéria). Infecções que ocorrem junto com sífilis devem ser excluídas.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conservar o medicamento em sua embalagem original em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

PRAZO DE VALIDADE

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Embora a azitromicina possa ser utilizada por mulheres grávidas em determinadas situações, cabe ao médico decidir a manutenção do tratamento durante a gravidez.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

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

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

SELIMAX[®] deve ser administrado em dose única diária, conforme orientação médica. SELIMAX[®] pode ser administrado com ou sem alimentos.

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

SELIMAX[®] comprimidos deve ser administrado somente em crianças pesando mais do que 45 kg. SELIMAX[®] comprimidos revestidos não pode ser mastigado.

Esquecimento de dose (dose omitida): se você se esquecer de tomar uma dose, procure tomá-la assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, despreze a dose esquecida e volte ao seu esquema normal. Não tome duas doses ao mesmo tempo. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS

Avise o médico responsável pelo tratamento quando do aparecimento de reações desagradáveis, como sensação de cansaço, sonolência ou fraqueza; dor de cabeça ou nas juntas; zumbido; perda de apetite; manchas avermelhadas na pele ou pele amarelada; reações de origem gastrointestinal, como diarreia, fezes amolecidas, desconforto gastrointestinal (dor, cólica), náusea, vômito (principalmente se ocorrer uma hora após o uso da medicação), flatulência; mudança de cor e quantidade de urina, urina escurecida ou fezes claras; placas esbranquiçadas na boca ou nos lábios; corrimento vaginal; e reações alérgicas. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Informe ao médico a utilização de outros medicamentos durante a vigência do tratamento. O médico deve ser avisado em caso de tratamento com outros medicamentos que contenham teofilina, ciclosporina, digoxina, digitálicos, amiodarona, propafenona, atorvastatina, cetirizina ou triazolam. Avise o médico em caso de tratamento com medicamentos do tipo anticoagulantes à base de varfarina; à base de sulfas, como sulfametoxazol e trimetoprima; ou derivados do ergô, como ergotamina, diidroergotamina. Avise o médico se estiver sob tratamento com medicamentos antirretrovirais (para AIDS), como nelfinavir, didanosina, efavirenz, indinavir ou zidovudina. Ou se estiver sob tratamento com medicamentos para epilepsia, como carbamazepina ou fenitoína. A azitromicina não deve ser administrada juntamente com antiácidos à base de alumínio ou magnésio.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

SELIMAX® é contraindicado se você tiver história de hipersensibilidade (reações alérgicas) à azitromicina, eritromicina ou a qualquer antibiótico macrolídeo (classe de antibióticos à qual pertence a azitromicina), cetolídeo ou a qualquer componente da fórmula. Apesar de raro, com o uso de SELIMAX® 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 alérgica séria), raramente fatal. Se você tiver algum problema grave de fígado, SELIMAX® deve ser utilizado com cuidado. Não utilize SELIMAX® juntamente com derivados do ergô (fungo denominado esporão-de-centeio que produz alcaloides como ergotamina), pois, teoricamente, pode ocorrer o ergotismo (intoxicação produzida por esses derivados que se manifesta pelos seguintes sintomas: convulsões, queda de pressão, coma e outros). Fique atento ao aparecimento de qualquer outra infecção. Como qualquer outro antibiótico, pode ocorrer o crescimento de organismos não suscetíveis a SELIMAX® (ou seja, contra os quais a azitromicina não age), incluindo fungos. Foram observados repolarização cardíaca e prolongamento do intervalo QT (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").

Não há evidências de que SELIMAX® possa afetar a sua habilidade para dirigir ou operar máquinas.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

CARACTERÍSTICAS

A azitromicina é o primeiro membro de uma classe de antibióticos designados quimicamente como "azalídeos". Os membros dessa classe de fármacos são derivados da classe dos macrolídeos pela inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactônico.

Propriedades farmacológicas

O mecanismo de ação da azitromicina é idêntico ao da eritromicina, que inibe a síntese proteica através da ligação da subunidade ribossomal 50S dos microorganismos suscetíveis. A síntese de ácido nucleico não é afetada.

A azitromicina tem demonstrado ser ativa *in vitro* contra grande variedade de bactérias:

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 metililino-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 DSTs: a azitromicina é ativa contra *Chlamydia trachomatis* e também demonstra boa atividade contra *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Haemophilus ducreyi*.

Outros patógenos: *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 administração oral em humanos, a azitromicina é amplamente distribuída pelo organismo. A biodisponibilidade oral é de aproximadamente 37%. O tempo necessário para alcance dos picos de concentração plasmática é de duas a três horas.

Distribuição: a azitromicina concentra-se nos fagócitos e fibroblastos. A taxa de ligação proteica é variável de acordo com a concentração (entre 0,02 mcg/mL e 0,05 mcg/mL). A biotransformação é hepática. A concentração plasmática máxima é atingida entre 2,5 e 3,2 horas em pacientes jovens e entre 3,8 e 4,4 horas em pacientes idosos. 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 pulmões, amígdalas e próstata, excede a CIM90 para a maioria

dos patógenos após dose única de 500 mg. Após administração oral de doses diárias de 600 mg de SELIMAX®, a concentração plasmática média ($C_{\max}$) foi de 0,33 µg/mL e 0,55 µg/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 µg/mL ($\pm$ 49%) e acima de 146 µg/mL ($\pm$ 33%) em 24 horas em estado de equilíbrio.

Excreção: a excreção é 50% biliar e 4% renal na forma inalterada. A meia-vida plasmática está entre 11 e 14 horas (oito e 24 horas após dose única); a meia-vida tecidual está entre dois e quatro dias. Aproximadamente 12% da dose administrada intravenosamente é excretada na urina, em até três 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 a administração oral. Concentrações muito altas de azitromicina inalterada foram encontradas na bile de seres humanos, juntamente com dez 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

Pacientes idosos: em voluntários idosos (mais de 65 anos), foi observado leve aumento nos valores da área sob a curva (ASC) após regime de cinco dias quando comparado ao de voluntários jovens (menos de 40 anos), mas esse aumento não foi considerado clinicamente significativo, não sendo recomendado, portanto, o ajuste de dose.

Pacientes com insuficiência renal: a farmacocinética da azitromicina em indivíduos com insuficiência renal de 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 ASC_{0-120} (8,8 µg.h/mL *versus* 11,7 µg.h/mL), $C_{\max}$ (1,0 µg/mL *versus* 1,6 µg/mL) e *clearance* renal (2,3 mL/min/kg *versus* 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.

Pacientes com insuficiência hepática: em pacientes com insuficiência hepática de grau leve (classe A) a moderado (classe B), não há evidência de alteração acentuada na farmacocinética sérica da azitromicina quando comparada a pacientes com a função hepática normal. Nesses pacientes, o *clearance* de azitromicina na urina parece estar aumentado, possivelmente para compensar o *clearance* hepático reduzido.

INDICAÇÕES

A azitromicina é indicada para infecções causadas por organismos sensíveis, nos seguintes casos: infecções do trato respiratório superior, incluindo otite média aguda, sinusite e faringite/tonsilite (a penicilina é o fármaco de escolha usual no tratamento de faringite causada por *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática). A azitromicina geralmente é efetiva na erradicação do estreptococo da orofaringe, porém dados que estabelecem a eficácia da azitromicina e a subsequente prevenção da febre reumática não estão disponíveis no momento; infecções do trato respiratório inferior, incluindo bronquite e pneumonia, e infecções da pele e tecidos moles; nas DSTs no homem e na mulher, a azitromicina é indicada no tratamento de infecções genitais não complicadas causadas por *Chlamydia trachomatis*. É também indicada no tratamento de cancro causado por *Haemophilus ducreyi* e no tratamento de infecções não complicadas originadas por *Neisseria gonorrhoeae* sem resistência múltipla. Infecções concomitantes com *Treponema pallidum* devem ser excluídas; a azitromicina também é indicada no tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori* em esquemas de terapia múltipla.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à azitromicina, à eritromicina, a outros antibióticos macrolídeos ou qualquer componente da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Geral

Foram raramente relatadas reações alérgicas sérias, incluindo angioedema e anafilaxia, assim como ocorre com a eritromicina e outros macrolídeos. Algumas dessas reações observadas com o uso da azitromicina resultaram em sintomas recorrentes e necessitaram de um período maior de observação e tratamento. Assim como qualquer preparação de antibiótico, é essencial a constante observação de sinais de crescimento de organismos não sensíveis, incluindo fungos. Em pacientes que recebem derivados do ergô, o ergotismo foi acelerado pela coadministração de alguns antibióticos macrolídeos. Não há dados a respeito da possibilidade de interação entre o ergô e a azitromicina. Entretanto, devido à possibilidade teórica de ergotismo, a azitromicina e os derivados do ergô não devem ser coadministrados. Prolongamento do intervalo QT e alterações da repolarização cardíaca são descritos no tratamento com macrolídeos, levando ao maior risco de desenvolvimento de arritmias cardíacas (incluindo *torsade de pointes*). Com relação à azitromicina, existem poucos casos descritos, porém alterações semelhantes não podem ser completamente excluídas, principalmente em pacientes com elevado risco de arritmias associadas ao alargamento do intervalo QT (vide "Reações adversas e alterações de exames laboratoriais").

Não existem evidências de que SELIMAX® afete a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Grupos de risco

Uso em idosos: não há recomendações específicas para idosos, podendo ser utilizada a mesma dose aplicada em pacientes adultos.

Uso em crianças: a dose deverá ser ajustada conforme recomendação no item "Posologia", em crianças acima de 45 kg.

Uso em pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular entre 10 e 80 mL/min).

Uso em pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Uma vez que a principal via de excreção de azitromicina é o fígado, a azitromicina desidratada deve ser utilizada com cautela em pacientes com disfunção hepática significativa.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **B**

Estudos reprodutivos em animais foram realizados com doses maiores do que a dose com concentração moderadamente tóxica para a mãe. Nesses estudos, não foram encontradas evidências de danos fetais, apesar de a azitromicina atravessar a placenta. Não existem dados de secreção no leite materno. Como não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, a segurança do uso de azitromicina na gravidez e lactação não foi ainda bem estabelecida, portanto, SELIMAX® somente deve ser utilizado nessas pacientes após criteriosa avaliação médica do risco-benefício.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Derivados da ergotamina: a possibilidade teórica de ergotismo contraindica o uso concomitante de azitromicina com derivados do ergô (vide "Precauções e advertências").

ciclosporina: devido à escassez de estudos de farmacocinética e estudos clínicos de avaliação da interação potencial entre azitromicina e ciclosporina, a cautela deve determinar as condutas de utilização desses fármacos concomitantemente. Se for necessária coadministração, os níveis de ciclosporina devem ser monitorados e a dose, ajustada.

digoxina: muitos pacientes têm recebido coadministração de azitromicina e glicosídeos cardiotônicos e não foram relatadas interações medicamentosas. Para alguns antibióticos macrolídeos, foram relatados possíveis prejuízos no metabolismo da digoxina (no intestino) em alguns pacientes. Pacientes que receberem concomitantemente azitromicina e digoxina devem ser observados sobre possível aumento nos níveis de digoxina.

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

zidovudina: foi realizado estudo preliminar para avaliar a farmacocinética e tolerabilidade da azitromicina em pacientes HIV positivos tratados com zidovudina que receberam 1 g semanal de azitromicina durante cinco semanas. Não foram observados efeitos estatisticamente significantes nos parâmetros farmacocinéticos da zidovudina e do 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 desse resultado ainda não foi elucidado, porém pode beneficiar os pacientes. A única diferença estatisticamente significativa observada na farmacocinética da azitromicina foi a redução do tempo para alcançar a concentração máxima, quando comparados os níveis dos primeiros e últimos dias. 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.

Anticonvulsivantes: anticonvulsivantes como a carbamazepina e a fenitoína podem ter seu nível sérico elevado quando usados concomitantemente com a azitromicina. Sugere-se o acompanhamento mais intenso do caso, incluindo checagens periódicas dos níveis séricos dos fármacos quando utilizadas essas medicações em conjunto.

Antiarrítmicos: antiarrítmicos com potencial de prolongar o intervalo QT, como a amiodarona e a propafenona, podem ser cardiotóxicos quando usados concomitantemente com azitromicina. Recomenda-se a monitoração cardíaca cautelosa quando for necessário o uso concomitante dessas medicações com a azitromicina.

Estudos farmacocinéticos entre a azitromicina e alguns fármacos mediados pelo citocromo P450

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

carbamazepina: em estudo de interação farmacocinética em voluntários sadios, não foram observados efeitos significativos nos níveis plasmáticos da carbamazepina ou de seus metabólitos ativos em pacientes que receberam azitromicina concomitantemente.

cimetidina: foi realizado estudo de farmacocinética para avaliar os efeitos de dose única de cimetidina administrada duas horas antes da azitromicina. Nesse estudo, não foram observadas quaisquer alterações na farmacocinética da azitromicina.

Anticoagulantes orais do tipo cumarínicos: em 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 coadministração da azitromicina e anticoagulantes orais do tipo cumarínicos. Embora a 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 que estejam recebendo anticoagulantes orais do tipo cumarínicos.

ciclosporina: em estudo de farmacocinética com voluntários sadios que receberam doses orais de 500 mg/d de azitromicina por três dias e, então, dose única oral de 10 mg/kg de ciclosporina, a $C_{\text{máx}}$ resultante da ciclosporina e a ASC_{0-5} foram consideradas significativamente elevadas. Consequentemente, deve-se ter cuidado antes de considerar o uso concomitante desses fármacos. Se for necessária a coadministração, os níveis de ciclosporina devem ser monitorados e a dose deve ser ajustada adequadamente.

efavirenz: a coadministração de uma dose única de 600 mg de azitromicina e 400 mg/d de efavirenz durante sete dias não resultou em interações farmacocinéticas clinicamente significativas. Nenhum ajuste de dose será necessário quando a azitromicina for coadministrada com o efavirenz.

fluconazol: a coadministração de uma dose única de 1.200 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 coadministração de fluconazol, porém foi observada diminuição clinicamente insignificante na $C_{\text{máx}}$ (18%) da azitromicina. Nenhum ajuste de dose será necessário quando esses fármacos forem coadministrados.

indinavir: a coadministração de uma dose única de 1.200 mg de azitromicina não produziu efeito clinicamente significativo na farmacocinética do indinavir quando administrado em doses de 800 mg, três vezes ao dia, durante cinco dias. Nenhum ajuste de dose será necessário quando a azitromicina for coadministrada com indinavir.

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

midazolam: em voluntários sadios, a coadministração de azitromicina 500 mg/d por três dias não causou alterações clinicamente significativas na farmacocinética e na farmacodinâmica de uma dose única de 15 mg de midazolam.

nelfinavir: a coadministração de azitromicina (1.200 mg) e nelfinavir no estado de equilíbrio (750 mg, a cada oito horas) resultou em aumento da concentração de azitromicina. Nenhum evento adverso clinicamente significativo foi observado e nenhum ajuste de dose foi necessário.

rifabutina: a coadministração 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, a relação causal não foi estabelecida para o uso da combinação da rifabutina com a azitromicina (vide "Reações adversas e alterações de exames laboratoriais").

sildenafil: em voluntários masculinos normais e sadios, não houve evidência de efeito da azitromicina (500 mg/d por três dias) na ASC e na $C_{\text{máx}}$ 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 coadministradas em voluntários sadios.

triazolam: em 14 voluntários sadios, a coadministração 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 coadministração de trimetoprima e sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante sete dias com 1.200 mg de azitromicina não produziu efeito significativo nos picos de concentrações, na exposição total ou excreção urinária tanto de trimetoprima quanto de sulfametoxazol no sétimo dia de tratamento. As concentrações séricas de azitromicina foram similares às aquelas observadas em outros estudos. Nenhum ajuste de dose é necessário.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

A azitromicina é bem tolerada, apresentando baixa incidência de reações adversas. Esses efeitos são de natureza leve a moderada, sendo que o tratamento foi descontinuado por causa de reações adversas por 0,3% do total de pacientes.

Reações ocasionais: distúrbios gastrointestinais, incluindo diarreia, fezes amolecidas, desconforto abdominal (dor, cólica), náusea, vômito e flatulência. Elevações reversíveis nas transaminases hepáticas foram observadas com frequência similar à de penicilinas e macrolídeos, comparativos utilizados nos estudos clínicos. Foram relatados episódios transitórios de leve redução nas contagens de neutrófilos, embora a relação causal com a azitromicina não tenha sido estabelecida.

Reações raras: reações alérgicas (dispneia, inchaço de face, boca, pescoço, mãos e pés e exantema), anafilaxia, tontura, cefaleia (vide "Precauções e advertências").

Efeitos relatados em estudos clínicos

Sanguíneo e linfático: foram observados ocasionalmente episódios transitórios de leve redução na contagem de neutrófilos, mas a relação causal com a azitromicina não foi estabelecida.

Ouvido e labirinto: disfunções auditivas, incluindo perda de audição, surdez e/ou tinnitus. 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.

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

Hepatobiliar: disfunção hepática.

Pele e tecido subcutâneo: reações alérgicas incluindo rash e angioedema.

Efeitos relatados em estudos pós-comercialização

Infecções e infestações: monilíase e vaginite.

Sanguíneo e linfático: trombocitopenia.

Sistema imunológico: anafilaxia (raramente fatal) (vide "Precauções e advertências").

Metabolismo e nutrição: anorexia.

Psiquiátrico: reação agressiva, nervosismo, agitação e ansiedade.

Sistema nervoso: tontura, convulsões (assim como outros macrolídeos), cefaleia, hiperatividade, parestesia, sonolência e desmaio. Casos raros de distúrbio de paladar/olfato e/ou perda destes foram relatados. 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 "Precauções e advertências").

Vascular: hipotensão.

Gastrointestinal: vômito, diarreia (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, fotossensibilidade, edema, urticária e angioedema. Foram relatados raros casos de reações dermatológicas graves, incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Musculoesquelético e tecido conjuntivo: artralgia.

Renal e urinário: nefrite intersticial e disfunção renal aguda.

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

MODO DE USO E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

SELIMAX® deve ser administrado em dose única diária, em qualquer hora do dia, inclusive com as refeições, uma vez que não foi observada qualquer diminuição significativa na biodisponibilidade da azitromicina quando administrada concomitantemente a uma refeição rica em gorduras.

POSOLOGIA

A posologia de acordo com a infecção está descrita abaixo:

Uso em adultos (incluindo pacientes idosos): para o tratamento de DSTs causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* ou *Neisseria gonorrhoeae* suscetível, a azitromicina deve ser administrada em dose oral única de 1.000 mg. Para todas as outras indicações nas quais for utilizada a formulação oral, uma dose total de 1.500 mg deve ser administrada em doses diárias de 500 mg durante três dias. Como alternativa, a mesma dose total pode ser administrada durante cinco dias, em dose única de 500 mg no primeiro dia e 250 mg em doses únicas nos dias seguintes (do segundo ao quinto dia).

Uso em pacientes com insuficiência renal: as mesmas doses que são administradas a pacientes com a função renal normal podem ser utilizadas em pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina > 40 mL/min). Não existem dados em relação ao uso de azitromicina em pacientes com insuficiência renal mais grave (vide "Precauções e advertências").

Uso em pacientes com insuficiência hepática: as mesmas doses que são administradas a pacientes com função hepática normal poderão ser utilizadas em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide "Precauções e advertências").

Uso em crianças: a dose máxima total recomendada para qualquer tratamento em crianças é de 1.500 mg. Com a exceção do tratamento da faringite estreptocócica, a dose total em crianças é de 30 mg/kg, que deve ser administrada em doses únicas diárias de 10 mg/kg durante três dias. Como alternativa, a mesma dose total pode ser administrada durante cinco dias, com dose única diária de 10 mg/kg no primeiro dia e 5 mg/kg do segundo ao quinto dia. Para tratamento de otite média em crianças, pode-se administrar uma dose única de 30 mg/kg. Para o tratamento de faringite estreptocócica em crianças, foi demonstrada a eficácia da azitromicina administrada em dose única diária de 10 mg/kg ou 20 mg/kg por três dias, entretanto, não se deve exceder a dose diária de 500 mg. Foi observada eficácia clínica similar, porém a erradicação bacteriológica foi maior e mais evidente com a dose de 20 mg/kg/d. A penicilina é usualmente o fármaco escolhido para o tratamento da faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática.

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 mL/min a 80 mL/min). No caso de insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min), SELIMAX® deve ser administrado com cautela (vide "Precauções e advertências" e "Propriedades farmacocinéticas").

Uso em pacientes com insuficiência hepática: as mesmas doses administradas a pacientes com a função hepática normal podem ser utilizadas em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide "Precauções e advertências").

SUPERDOSAGEM

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

PACIENTES IDOSOS

SELIMAX® poderá ser usado em pacientes acima de 65 anos de idade, desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas deste medicamento.

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

MS nº 1.0033.0067

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº 25.125

Registrado por: LIBBS FARMACÊUTICA LTDA

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: LIBBS FARMACÊUTICA LTDA

Rua Alberto Correia Francfort, 88 - Embu – SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br



Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

SELI_4_731230