

# **Azitrolab<sup>®</sup>**

(azitromicina di-hidratada)

Multilab Ind. e Com.de Produtos Farmacêuticos Ltda

Comprimido revestido

1g

azitromicina di-hidratada

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

---

## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido de 1g – Embalagem contendo 1 comprimido revestido.

## USO ORAL

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

azitromicina di-hidratada ..... 1,06 g

(equivalente a 1g de azitromicina)

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

(fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido de milho pré-gelatinizado, croscarmelose, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilato, talco, dióxido de titânio, macrogol, álcool isopropílico e água purificada)

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

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

Infecções que ocorrem junto com sífilis devem ser excluídas.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Exacerbação bacterial aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)<sup>1</sup>

Em um estudo controlado, randomizado, duplo-cego de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica, azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia, por 3 dias) foi comparada à claritromicina (500 mg, 2 vezes ao dia, por 10 dias). O principal ponto deste estudo foi a taxa de cura clínica do Dia 21-24. Entre os 304 pacientes analisados na Intenção de Tratar Modificada (*In The Modified Intent To Treat Analysis*) nas visitas do Dia 21-24, a taxa de cura clínica para 3 dias de azitromicina foi 85% (125/147) comparado a 82% (129/157) para 10 dias de claritromicina.

Os seguintes dados foram as taxas de cura clínica nas visitas dos Dias 21-24 dos pacientes avaliados bacteriologicamente por patógeno:

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

### Clamídia

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

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

## Otite média aguda

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

### Referências Bibliográficas:

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

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

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

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

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

A azitromicina atua por inibição da síntese proteica bacteriana através de ligação com a subunidade

ribossomal 50S, desta forma impedindo a translocação peptídica.

A azitromicina demonstra atividade *in vitro* contra uma grande variedade de bactérias, incluindo:

**Bactérias Aeróbias Gram-positivas:** *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococos beta-hemolíticos do grupo A), *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos alfa-hemolíticos (grupo viridans), outros estreptococos e *Corynebacterium diphtheriae*. A azitromicina demonstra resistência cruzada contra cepas Gram-positivas resistentes a eritromicina, incluindo *Streptococcus faecalis* (enterococos) e a maioria das cepas de estafilococos meticilino-resistentes.

**Bactérias Aeróbias Gram-negativas:** *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moroxella catarrhalis*, *Acinetobacter spp.*, *Yersinia spp.*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Vibrio cholerae* e *parahaemolyticus*, *Pleisiomanas shigelloides*. A atividade contra *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter spp.*, *Aeromonas hydrophila* e *Klebsiella spp.*, é variável e testes de susceptibilidade deverão ser realizados. *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Morganella spp.*, e *Pseudomonas aeruginosa* são frequentemente resistentes.

**Bactérias Anaeróbias:** *Bacteroides fragilis* e *Bacteroides spp.*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus spp.*, e *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium necrophorum* e *Propionibacterium acnes*.

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

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

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

Após a administração oral em humanos, a azitromicina é amplamente distribuída pelo corpo; a sua biodisponibilidade é de aproximadamente 37%. O tempo necessário para alcançar os picos de

concentração plasmática é de 2-3 horas. A meia-vida plasmática de eliminação terminal reflete bem a meia-vida de depleção tecidual de 2 a 4 dias. Em voluntários idosos (> 65 anos) foi observado um leve aumento nos valores da área sob a curva (AUC) após um regime de 5 dias quando comparado com o de voluntários jovens (< 40 anos), mas este aumento não foi considerado clinicamente significativo, sendo que neste caso, o ajuste de dose não é recomendado.

Em estudos com animais, têm sido observadas concentrações elevadas de azitromicina nos fagócitos. Em modelos experimentais, maiores concentrações de azitromicina são liberadas durante a fagocitose ativa do que pelos fagócitos não estimulados. Em modelos animais isto resulta em altas concentrações de azitromicina sendo liberada para os locais de infecção.

Os estudos farmacocinéticos em humanos têm demonstrado níveis acentuadamente maiores de azitromicina nos tecidos do que no plasma (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma), indicando que o fármaco é fortemente ligado aos tecidos. A concentração nos tecidos-alvo, assim como os pulmões, amídalas e próstata excedem a  $CIM_{90}$  para a maioria dos patógenos após dose única de 500 mg.

Não foi observada qualquer diminuição significativa na biodisponibilidade quando a azitromicina comprimido revestido foi administrada concomitantemente a uma refeição rica em gorduras, podendo assim ser administrada a qualquer hora do dia, inclusive com as refeições.

A excreção biliar constitui a principal via de eliminação da azitromicina como fármaco inalterado após a administração oral. Concentrações muito altas de azitromicina inalterada foram encontradas na bile de seres humanos juntamente com 10 metabólitos formados por N- e O-desmetilação, por hidroxilação dos anéis de desosamina e aglicona e pela clivagem do conjugado de cladinose. A comparação das análises cromatográficas (HPLC) e microbiológicas nos tecidos sugerem que os metabólitos não participam da atividade microbiológica da azitromicina.

Após uma única dose única oral de azitromicina 1 g, a farmacocinética em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular 10-80 ml/min) não foi afetada. Diferenças estatisticamente significantes na AUC<sub>0-120</sub> (8,8 mcg.h/ml vs. 11,7 mcg.h/ml),  $C_{m\acute{a}x}$  (1,0 mcg/ml vs. 1,6 mcg/ml) e clearance renal (2,3 ml/min/Kg vs. 0,2 ml/min/kg) foram observadas entre o grupo com

insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 ml/min) e o grupo com função renal normal.

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

Em estudos em animais com altas doses, após a administração do fármaco em uma concentração 40 vezes maior do que a utilizada na prática clínica observou-se que a azitromicina causa fosfolipidose reversível, geralmente sem consequências toxicológicas visíveis. Não há evidência de que isto seja relevante para uso normal da azitromicina em humanos.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Azitrolab<sup>®</sup> é contraindicado em indivíduos com história de reações alérgicas ou hipersensibilidade a azitromicina, eritromicina ou a qualquer um dos antibióticos macrolídeos, ou ainda a qualquer componente da fórmula.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

Uma vez que a principal via de eliminação da azitromicina é o fígado, Azitrolab<sup>®</sup> deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunção hepática significativa.

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

Entretanto, devido à possibilidade teórica de ergotismo, Azitrolab<sup>®</sup> e derivados do ergô não devem ser coadministrados.

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

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

Estudos reprodutivos em animais demonstraram que a azitromicina atravessa a placenta, mas não revelaram evidência de danos ao feto. Não existem dados de secreção no leite materno. A segurança do uso de Azitrolab<sup>®</sup> na gravidez e lactação em humanos ainda não foi estabelecida. Azitrolab<sup>®</sup> deve ser utilizado em mulheres grávidas ou lactentes apenas quando alternativas adequadas não estiverem disponíveis.

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

**Categoria de risco B: Os estudos em animais não revelaram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

**digoxina:** tem sido relatado que alguns antibióticos macrolídeos podem prejudicar o metabolismo da digoxina no intestino em alguns pacientes. Em pacientes que estejam recebendo azitromicina, um antibiótico azalídeo e digoxina concomitantemente, a possibilidade de aumento dos níveis de digoxina deve ser considerado.



**zidovudina:** doses únicas de 1000 mg e doses múltiplas de 1200 mg ou 600 mg de azitromicina tiveram um pequeno efeito na farmacocinética plasmática ou na excreção urinária da zidovudina ou de seu metabólito glicuronídeo. Entretanto, a administração de azitromicina aumentou as concentrações do metabólito clinicamente ativo, a zidovudina fosforilada, nas células 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 e Precauções”).

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

**Anticoagulantes orais do tipo cumarínicos:** em um estudo de interação 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 de azitromicina e anticoagulantes orais do tipo cumarínicos.

Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, deve-se levar em consideração a frequência com que é realizada a monitoração do tempo de protrombina quando a azitromicina é utilizada em pacientes recebendo anticoagulantes orais do tipo cumarínicos.

**Ciclosporina:** em um estudo farmacocinético com voluntários sadios 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. Consequentemente, deve-se ter 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 de acordo.

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

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

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

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

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

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

Azitrolab<sup>®</sup> apenas deve ser usado durante a gravidez se houver clara necessidade.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Azitrolab<sup>®</sup> comprimidos revestidos deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Características físicas e organolépticas: comprimidos revestidos, oblongo e de cor branca.

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

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

### **Uso em Adultos:**

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

### **Uso em Pacientes Idosos:**

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

### **Uso em Pacientes com Insuficiência Renal:**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular 10 – 80 mL/min) ou grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min) (vide “Advertências e Precauções”).

### **Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática:**

As mesmas doses que são administradas a pacientes com a função hepática normal podem ser utilizadas em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

Reações raras ( $> 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): Doença renal aguda, comportamento agressivo, reações alérgicas, anafilaxia, angioedema, ansiedade, escurecimento das fezes, dor torácica, tontura, sonolência, alteração do paladar, dispnéia, eritema multiforme, desmaio, fadiga, sentir-se agitado, flatulência, fraqueza geral, dor de cabeça, perda de audição, necrose hepática, nervosismo, bloqueio neuromuscular (bloqueio da passagem dos estímulos), candidíase oral, palpitações, pancreatite, parestesia, intervalo QT prolongado, enterocolite pseudomembranosa, transtorno de fotossensibilidade cutânea, exantema cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson. Estomatite, trombocitopenia, zumbido, vaginite, vertigem, necrólise epidérmica tóxica e torsades de pointes.

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

## **10. SUPERDOSE**

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

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

## **DIZERES LEGAIS**

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.

RS 401 – km 30 – n° 1009 – São Jerônimo – RS

CEP 96700-000 – CNPJ 92.265.552/0001-40

Reg. M.S. n° 1.1819.0040

Farm Resp.: Filipe Thomas Steger - CRF-RS 10473

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

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

**SAC 0800 600 0660**



## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Dados da Submissão eletrônica		Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Número do expediente	Nome do assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação da petição	Itens alterados	Apresentação	Versões
27/10/2014	0965925/14-1	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos os itens de acordo com a bula do medicamento de Referência AZI.	Comprimido revestido 1g	VP e VPS
04/08/2015	0687855/15-5	10756-SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	N/A	N/A	N/A	15/12/2014	Identificação do Medicamento	Comprimido revestido 1g	VP e VPS

# **Azitrolab®**

(azitromicina di-hidratada)

Multilab Ind. e Com.de Produtos Farmacêuticos Ltda

Comprimido revestido

500 mg

# Azitrolab<sup>®</sup>

azitromicina di-hidratada

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

---

## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 500 mg - Embalagem contendo 3, 5 ou 6 comprimidos revestidos

## USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 45 KG

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 500 mg contém:

azitromicina di-hidratada ..... 530 mg

(equivalente a 500 mg de azitromicina)

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

(fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, talco, dióxido de titânio, ácido poli 2-(dimetilamino) etilmetacrilatocobutylmetacrilato, macrogol, álcool isopropílico e água purificada)

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Azitrolab<sup>®</sup> (azitromicina di-hidratada) comprimidos revestidos é indicado em infecções causadas por organismos suscetíveis, em infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia, em infecções da pele e tecidos moles, em otite média aguda e infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite. (Penicilina é o fármaco de escolha usual no tratamento de faringite devido a *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).



Nas doenças sexualmente transmissíveis no homem e na mulher, Azitrolab<sup>®</sup> é indicado no tratamento de infecções genitais não complicadas devido a *Chlamydia trachomatis*. É também indicado no tratamento de cancro devido a *Haemophilus ducreyi*, e em infecções genitais não complicadas devido a *Neisseria gonorrhoeae* sem resistência múltipla. Infecções concomitantes com *Treponema pallidum* devem ser excluídas.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Uso Pediátrico

A partir da perspectiva de avaliar ensaios clínicos pediátricos, dados dos Dias 11-14 são fornecidos para orientação clínica. Avaliações dos dias 24-32 foram consideradas o desfecho do teste primário de cura.

### Otite média aguda

#### Eficácia utilizando azitromicina por 5 dias (10mg/kg no Dia 1 seguido por 5 mg/kg nos Dias 2 - 5)<sup>1</sup>

##### Protocolo 01

Em um estudo controlado, duplo-cego, de otite média aguda realizado nos Estados Unidos, a azitromicina (10 mg/kg no Dia 1, seguido por 5 mg/kg nos Dias 2-5) foi comparada a amoxicilina/clavulanato de potássio (4:1).

Entre os 553 pacientes que foram avaliados quanto à eficácia clínica, a taxa de sucesso clínico no Dia 11 foi de 88% para azitromicina e de 88% para o agente controle. Entre os 521 pacientes avaliados na visita do Dia 30, a taxa de sucesso foi de 73% para azitromicina e de 71% para o agente controle.

##### Protocolo 02

Em um estudo clínico e microbiológico não comparativo realizado nos Estados Unidos, onde foram encontradas taxas significativas de produção de organismos beta-lactamase (35%), 131 pacientes foram avaliados para eficácia clínica. Na visita do dia 11, a taxa de sucesso clínico combinado (ou seja, cura e melhoria) na foi de 84% para azitromicina. Para os 122 pacientes que foram avaliados no dia 30 da visita, a taxa de sucesso clínico foi de 70% para azitromicina.

As determinações microbiológicas foram feitas na visita pré-tratamento. A microbiologia não foi reavaliada em visitas posteriores. As seguintes taxas de sucesso clínico foram obtidas a partir do grupo avaliado:

Patógeno	Dia 11	Dia 30

	Azitromicina	azitromicina
<i>S. pneumoniae</i>	61/74 (82%)	40/56 (71%)
<i>H. influenzae</i>	43/54 (80%)	30/47 (64%)
<i>M. catarrhalis</i>	28/35 (80%)	19/26 (73%)
<i>S. pyogenes</i>	11/11 (100%)	7/7 (100%)
Total	177/217 (82%)	97/137 (73%)

### Protocolo 03

Em outro estudo clínico biológico, comparativo, controlado de otite média realizado nos Estados Unidos, de azitromicina (10 mg/kg no dia 1, seguindo por 5 mg/kg nos dias 2-5) comparado com amoxicilina/clavulanato potássio (4:1). Este estudo utilizou dois dos mesmos investigadores do Protocolo 02 (acima), e esses dois investigadores inscreveram 90% dos pacientes no Protocolo 03. Assim, o Protocolo 3 não foi considerado um estudo independente. Foram encontrados resultados significativos de produção de organismos beta-lactamase (20%). Noventa e dois pacientes foram avaliados para eficácia clínica e microbiológica. A taxa de sucesso clínico combinado (ou seja, cura e melhora) dos pacientes com baseline patogênica na visita do dia 11 foi de 88% para azitromicina versus 100% para o controle. Na visita do dia 30, a taxa de sucesso clínico foi de 82% para azitromicina versus 80% para o grupo de controle.

As determinações microbiológicas foram feitas na visita de pré-tratamento. A microbiologia não foi reavaliada em visitas posteriores. Nos dias de visita 11 e 30, as seguintes taxas de sucesso clínico foram obtidas a partir do grupo avaliado:

Patógeno	Dia 11		Dia 30	
	azitromicina	controle	azitromicina	controle
<i>S. pneumoniae</i>	25/29 (86%)	26/26 (100%)	22/28 (79%)	18/22 (82%)
<i>H. influenzae</i>	9/11 (82%)	9/9 (100%)	8/10 (80%)	6/8 (75%)
<i>M. catarrhalis</i>	7/7 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	2/3 (66%)
<i>S. pyogenes</i>	2/2 (100%)	5/5 (100%)	2/2 (100%)	4/4 (100%)
Total	43/49 (88%)	45/45 (100%)	37/45 (82%)	30/37 (81%)

### Eficácia utilizando azitromicina por 3 dias (10 mg/kg/dia)<sup>2</sup>

#### Protocolo 04

Em um estudo duplo-cego, controlado e randomizado de otite média aguda em crianças de 6 meses a 12 anos, azitromicina (10 mg/kg por dia, durante 3 dias) foi comparada a amoxicilina/clavulanato de potássio (7:1) a cada 12 horas, por 10 dias. Cada criança recebeu medicação e placebo para a comparação.

Entre os 366 pacientes avaliados, a taxa de eficácia clínica (por exemplo, cura e melhora) após 12 dias do tratamento, foi de 83% para azitromicina e 88% para o agente controle. Entre os 362 pacientes avaliados após 24-28 dias de tratamento, a taxa de sucesso clínico foi de 74% para azitromicina e 69% para o agente de controle.

### **Eficácia utilizando azitromicina 30 mg/kg administrada em dose única<sup>3</sup>**

#### **Protocolo 05**

Em um estudo duplo-cego, controlado e randomizado foi performedo em nove centros clínicos. Pacientes pediátricos de 6 meses a 12 anos de idade receberam em tratamento 1:1 com azitromicina (fixado em 30 mg/kg como dose única no Dia 1) ou amoxicilina/clavulanato de potássio (7:1) dividido a cada 12 horas, por 10 dias. Cada criança recebeu medicação e placebo para a comparação.

A resposta clínica (cura, melhora, falha) foi avaliada ao final da terapia (Dia 12 – 16) e teste de cura (Dia 28-32). A segurança foi avaliada durante todo o andamento do estudo para todos os indivíduos. Para os 321 indivíduos que foram avaliados ao fim do tratamento, a taxa de sucesso clínico (cura e melhora) foi de 87% para azitromicina e 88% para o controle. Para os 305 indivíduos que foram avaliados no teste de cura, a taxa de sucesso clínico foi de 75% para ambos, azitromicina e controle.

#### **Protocolo 06**

Em um estudo clínico microbiológico não comparativo, 248 pacientes a partir dos 6 meses de idade até 12 meses com otite média aguda documentada, foram dosados com uma dose oral única de azitromicina (30 mg/kg no dia 1).

Para os 240 pacientes que foram avaliados para clínica modificada intenção de tratar (MITT), a taxa de sucesso clínico (ou seja, da cura e melhora) no dia 10 foi de 89% e para os 242 pacientes avaliados entre os dias 24 e 28, a taxa de sucesso clínico foi de 85%.

<b>Erradicação bacteriológica presumível</b>		
	<b>Dia 10</b>	<b>Dias 24-28</b>
<i>S. pneumoniae</i>	70/76 (92%)	67/76 (88%)
<i>H. influenzae</i>	30/42 (71%)	28/44 (64%)
<i>M. catarrhalis</i>	10/10 (100%)	10/10 (100%)
<b>Total</b>	<b>110/128 (86%)</b>	<b>105/130 (81%)</b>

#### **Faringite/Tonsilite<sup>4</sup>**

Em três estudos controlados, duplo-cegos, conduzidos nos Estados Unidos, a azitromicina (12 mg/kg, 1 vez ao dia, por 5 dias) foi comparada à penicilina V (250 mg, 3 vezes ao dia, por 10 dias) no tratamento de faringite associada ao Grupo A streptococci beta-hemolítico (GABHS – estreptococos beta-hemolíticos do grupo A – ou *S. pyogenes*). A azitromicina foi estatisticamente superior à penicilina nos parâmetros clínico e microbiológico no Dia 14 e Dia 30, com o seguinte sucesso clínico (por ex. Cura e melhora) e taxas de eficácia bacteriológica (para a combinação de pacientes avaliada documentada na GABHS):

## Três estudos americanos em faringite azitromicina vs penicilina V

### Resultados de Eficácia

	Dia 14	Dia 30
Erradicação Bacteriológica:		
azitromicina	323/340 (95%)	255/330 (77%)
penicilina V	242/332 (73%)	206/325 (63%)
Sucesso clínico (cura com melhora):		
azitromicina	336/343 (98%)	310/330 (94%)
penicilina V	284/338 (84%)	241/325 (74%)

Aproximadamente 1% de *S. pyogenes* azitromicina-susceptíveis isolados foram resistentes à azitromicina no tratamento seguinte.

### Uso Adulto

#### Exacerbação bacteriana aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)<sup>5</sup>

Em um estudo controlado, randomizado, duplo-cego de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica, azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia, por 3 dias) foi comparada à claritromicina (500 mg, 2 vezes ao dia, por 10 dias). O principal *endpoint* deste estudo foi a taxa de cura clínica do Dia 21-24. Entre os 304 pacientes analisados na Intenção de Tratar Modificada (*In The Modified Intent To Treat Analysis*) nas visitas do Dia 21-24, a taxa de cura clínica para 3 dias de azitromicina foi 85% (125/147) comparado a 82% (129/157) para 10 dias de claritromicina.

Os seguintes dados foram as taxas de cura clínica nas visitas dos Dias 21-24 dos pacientes avaliados bacteriologicamente por patógeno:

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

### Sinusite bacteriana aguda

Em um estudo clínico duplo cego controlado randomizado de sinusite bacteriana aguda, a azitromicina (500 mg uma vez ao dia por 3 dias) foi comparada com amoxicilina + clavulanato (500/ 125 mg três vezes ao dia por 10 dias). As avaliações das respostas clínicas foram realizadas nos dias 10 e 28. O primeiro endpoint deste estudo foi prospectivamente definido na taxa de cura clínica do dia 28. Para os 594 pacientes analisados na intenção modificada de tratamento na visita do dia 28, a taxa clínica de cura para os 3 dias de azitromicina foi de 71,5% (213/298) comparada com 71,5% (206/288) com uma confiança de 97,5% do intervalo de - 8,4 a 8,3, para 10 dias de amoxicilina/clavulanato.

Em um estudo clínico aberto não comparativo requerendo baseline punções de sinusite transantral, os seguintes resultados foram as taxas de sucesso clínico as visitas no dia 7 e no dia 28 para intenção de tratar pacientes administrando 500 mg de azitromicina uma vez por dia durante três dias para os seguintes patógenos:

### **Índice de sucesso clínico de azitromicina (500 mg por dia durante 3 dias)**

<b>Patógeno</b>	<b>(3 dias)</b>	<b>(10 dias)</b>
<i>S. pneumoniae</i>	23/26 (88%)	21/25 (84%)
<i>H. influenzae</i>	28/32 (87%)	24/32 (75%)
<i>M. catarrhalis</i>	14/15 (93%)	13/15 (87%)

### **Tratamento de Doença Inflamatória Pélvica<sup>6</sup>**

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. Os dados originados desse estudo mostram 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.

### **Referências**

1. Azithromycin in the treatment of acute otitis media in children. A multicenter open-label trial employing amoxycillin/clavulanate potassium (Augmentin) as a comparative agent;
2. Dunne MW, Latiolais T, Lewis B, Pistorius B, Bottenfield G, Moore WH, Garret A, Stewart TD, Aoki J, Spiegel C, Boettger D, Shemer A. Randomized, double-blind study of the clinical

efficacy of 3 days of azithromycin compared with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media. *J. Antimicrob Chemother.* 2003 Sep; 52(3):469-72. Epub 2003 Jul 29;

3. A double-blind, double-dummy, multicenter, randomized trial of single-dose azithromycin versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children ages 6 months to 12 years;

4. Azithromycin in the Treatment of Streptococcal Pharyngitis in Children. a Multicenter Double-Blind Trial Employing Penicillin V (V-Cillin K) as a Comparative Agent

5. Swanson RN, Lainez-Ventosilla A, De Salvo MC, Dunne MW, Amsden GW. Once-daily azithromycin for 3 days compared with clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis: a multicenter, Double-blind, randomized study. *Treat Respir Med.* 2005;4(1):31-9.

6. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD, Efficacy and Safety of Azithromycin as Monotherapy or Combined with Metronidazole Compared with Two Standard Multidrug Regimens for the Treatment of Acute Pelvic. *J Int Med Res* 2003; 31: 45-54.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: macrolídeos, código ATC J01FA

#### **Modo de ação**

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. O nome químico da azitromicina é 9-deoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. O peso molecular é 749,0. A azitromicina liga-se ao 23S rRNA da subunidade ribossômica 50S. Desta forma, bloqueia a síntese proteica pela inibição do passo de transpeptidação/translocação da síntese proteica e pela inibição da montagem da subunidade ribossômica 50S.

#### **Eletrofisiologia cardíaca:**

O prolongamento do intervalo QTc foi estudado em um ensaio paralelo, controlado por placebo e randomizado em 116 indivíduos saudáveis, que receberam cloroquina (1000 mg) isoladamente ou em combinação com azitromicina (500mg, 1000 mg e 1500 mg uma vez ao dia). A coadministração da azitromicina aumentou o intervalo QTc de maneira dependente da dose e da concentração. Em comparação à cloroquina isoladamente, as médias máximas (95% de limite superior de confiança)

do aumento de QTcF foram 5 (10) ms, 7 (12) e 9 (14) ms com coadministração de azitromicina 500 mg, 1000 mg e 1500 mg, respectivamente.

### **Mecanismo de resistência:**

Os dois mecanismos de resistência aos macrolídeos encontrados mais frequentemente, incluindo a azitromicina, são modificação de alvo (na maioria das vezes por metilação do 23S rRNA) e de efluxo ativo. A ocorrência destes mecanismos de resistência varia de espécie para espécie e, dentro de uma espécie, a frequência de resistência varia conforme a localização geográfica.

A modificação ribossômica mais importante que determina a ligação reduzida dos macrolídeos é pós-transcricional (N6)-dimetilação de adenina no nucleotídeo A2058 (sistema de numeração *E. coli*) do 23S rRNA pelas metilases codificadas pelos genes *erm* (eritromicina ribossomo metilase). Frequentemente, as modificações ribossômicas determinam a resistência cruzada (fenótipo MLS<sup>B</sup>) para outras classes de antibióticos, cujos locais de ligação ribossômica se sobrepõem à dos macrolídeos: as lincosamidas (incluindo a clindamicina), e as estreptograminas *B* (que incluem, por exemplo, o componente quinupristina de quinupristina / dalfopristina). Diversos genes *erm* estão presentes em diferentes espécies bacterianas, em particular, nos estreptococos e estafilococos. A susceptibilidade aos macrolídeos também pode ser afetada por alterações mutacionais encontradas menos frequentemente nos nucleotídeos A2058 e A2059, e em algumas outras posições de 23S rRNA, ou nas grandes subunidades ribossômicas das proteínas L4 e L22.

As bombas de efluxo ocorrem em diversas espécies, incluindo as bactérias Gram-negativas, tais como *Haemophilus influenzae* (onde podem determinar a concentração inibitória mínima [CIMs] intrinsecamente mais elevadas) e os estafilococos. Nos estreptococos e enterococos, uma bomba de efluxo que reconhece membros 14 - e 15- macrolídeos (que incluem, respectivamente, a eritromicina e azitromicina) é codificada por genes *mef(A)*.

### **Metodologia para a determinação da susceptibilidade *in vitro* de bactérias à azitromicina**

Os testes de susceptibilidade devem ser realizados utilizando métodos laboratoriais padronizados, tais como aqueles descritos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Estes incluem os métodos de diluição (determinação MIC) e métodos de susceptibilidade de disco. Ambos, o CLSI e o Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST) fornecem critérios interpretativos para estes métodos.

Com base numa série de estudos, recomenda-se que a atividade *in vitro* da azitromicina seja testada no ar ambiente, para garantir um pH fisiológico do meio de crescimento. As tensões elevadas de

CO<sub>2</sub>, muitas vezes usadas para estreptococos e anaeróbios, e, ocasionalmente, para outras espécies, resultam em uma redução do pH do meio. Isto tem um efeito adverso maior sobre a potência aparente da azitromicina do que sobre a de outros macrolídeos.

Os valores limite de suscetibilidade CLSI, com base na microdiluição em caldo ou testes de diluição em Agar, com incubação no ar ambiente, se encontram na tabela abaixo.

### Critérios interpretativos CLSI de suscetibilidade de diluição

Organismo	Microdiluição em caldo MIC (mg/L)		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
Espécies <i>Haemophilus</i>	≤ 4	-	- <sup>b</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Neisseria meningitides</i>	≤ 2	-	- <sup>b</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Estreptococos <sup>a</sup>	≤ 0,5	1	≥ 2

<sup>a</sup> Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolíticos e estreptococos viridans.

<sup>b</sup> A ausência atual de dados sobre cepas resistentes impede a definição de qualquer categoria diferente dos suscetíveis. Se as cepas alcançam resultados MIC diferentes de susceptível, devem ser enviadas a um laboratório de referência para testes adicionais.

Incubação no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; MIC = Concentração inibitória mínima.

Fonte: CLSI, 2012; CLSI, 2010.

A susceptibilidade também pode ser determinada pelo método de difusão em disco, medindo os diâmetros da zona de inibição após incubação no ar ambiente. Os discos de susceptibilidade contém 15 µg de azitromicina. Os critérios de interpretação para as zonas de inibição, estabelecidos pelo CLSI com base em sua correlação com as categorias de susceptibilidade MIC, estão listados na tabela abaixo.

### Critérios de interpretação CLSI da zona do disco

Organismo	Diâmetro da zona de inibição do disco (mm)		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
Espécies <i>Haemophilus</i>	≥ 12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥ 26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥ 20	-	-



<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 18	14 - 17	≤ 13
Estreptococos <sup>a</sup>	≥ 18	14 - 17	≤ 13

<sup>a</sup> Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolítico e estreptococos viridans.

Incubação no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; MIC = concentração inibitória mínima;

mm = milímetros.

Fonte: CLSI, 2012, CLSI, 2010.

A validade de ambos os métodos de teste de diluição e difusão de disco deve ser verificada usando cepas de controle de qualidade (CQ), como indicado pelo CLSI. Os limites aceitáveis para o teste de azitromicina contra esses organismos estão listados na tabela abaixo.

#### Faixas de controle de qualidade para os testes de susceptibilidade da azitromicina (CLSI)

Microdiluição em caldo MIC	
Organismo	Faixa de controle de qualidade (azitromicina mg/L)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1 – 4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,5 – 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06 - 0,25
Diâmetro da zona de inibição do disco (disco de 15 µg)	
Organismo	Faixa de controle de qualidade (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13 – 21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21 – 26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19 – 25

Incubação no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; MIC = Concentração inibitória mínima;

mm = milímetros.

Fonte: CLSI, 2012

O Comitê Europeu em Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST) também tem valores limite de suscetibilidade estabelecidos para azitromicina, com base na determinação do MIC. Os critérios de susceptibilidade EUCAST estão listados na tabela abaixo.

#### Valores limite de susceptibilidade EUCAST para a azitromicina

	MIC (mg / L)	
	Suscetíveis	Resistentes
Espécies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	> 2

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
Estreptococos β-hemolítico <sup>a</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

<sup>a</sup>Inclui os Grupos A, B, C, G.

EUCAST = Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana; MIC = Concentração inibitória mínima.

Fonte: site EUCAST.

EUCAST Clínica Breakpoint Tabela v 2.0, válido 2012-01 – 01 [www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint\\_table\\_v\\_2.0\\_120221.pdf](http://www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf)

### **Espectro antibacteriano:**

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com tempo para espécies selecionadas e informações locais sobre a resistência são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. Se necessário o especialista deve ser avisado quando a prevalência local de resistência é tão grande que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

A azitromicina demonstra resistência cruzada com isolados Gram-positivos resistentes à eritromicina. Como anteriormente discutido, algumas modificações ribossômicas determinam a resistência cruzada com outras classes de antibióticos cujos locais de ligação ribossômica se sobrepõem à dos macrolídeos: as lincosamidas (Incluindo a clindamicina), e estreptograminas B (que incluem, por exemplo, o componente quinupristina de quinupristina / dalfopristina). Foi observada a diminuição da susceptibilidade do macrolídeo ao longo do tempo, em particular para *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, e também foi observado em estreptococos viridans e em *Streptococcus agalactiae*.

Os organismos que comumente são sensíveis à azitromicina incluem:

Bactérias aeróbicas e facultativas Gram-positivas (isolados sensíveis à eritromicina): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*\*, *S. pneumoniae*\* e *Streptococcus pyogenes*\*, outros estreptococos β-hemolíticos (Grupos C, F, G), e estreptococos do grupo viridans. Isolados resistentes aos macrolídeos são encontrados com relativa frequência entre as bactérias aeróbicas e facultativas Gram-positivas, em particular entre *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *S. pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP).

Bactérias aeróbicas e facultativas Gram-negativas: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*\*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*\* *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*\*, e *Neisseria gonorrhoeae*\*. As *Pseudomonas spp.* e a maioria das *Enterobacteriaceae* são inerentemente resistentes à azitromicina, embora a azitromicina tenha sido utilizada para tratar infecções por *Salmonella enterica*.

Anaeróbios: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* e *Prevotella bivia*.

Outras espécies bacterianas: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*\*, *Mycoplasma pneumoniae*\*, *Treponema pallidum* e *Ureaplasma urealyticum*.

Patógenos oportunistas associados com infecção pelo HIV: MAC\*, e os micro-organismos eucarióticos *Pneumocystis jirovecii* e *Toxoplasma gondii*.

\* A eficácia da azitromicina contra as espécies indicadas tem sido demonstrada em estudos clínicos.

## **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 pulmões, amígdalas e próstata excede a CIM<sub>90</sub> para a maioria dos patógenos após dose única de 500 mg.

Após administração oral de doses diárias de 600 mg de Azitromicina a concentração plasmática média (C<sub>máx</sub>) 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 (± 49%) e acima de 146 µg/mL (± 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 a administração oral. Concentrações muito altas de azitromicina inalterada foram encontradas na bile de seres humanos, juntamente com 10 metabólitos formados por N- e O- desmetilação, por hidroxilação dos anéis de desosamina e aglicona e pela clivagem do conjugado de cladinose. A comparação das análises cromatográficas (HPLC) e microbiológicas nos tecidos 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 área sob a curva (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<sub>0-120</sub> (8,8 µg.h/mL vs 11,7 µg.h/mL), C<sub>máx</sub> (1,0 µg/mL vs 1,6 µg/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.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Azitrolab<sup>®</sup> é contraindicado a indivíduos com hipersensibilidade à azitromicina, eritromicina, a qualquer antibiótico macrolídeo, cetolídeo ou a qualquer componente da fórmula listado no item I. Identificação do Medicamento - Composição.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Geral**

#### **Hipersensibilidade**

Assim como ocorre com a eritromicina e outros macrolídeos, foram relatadas reações alérgicas graves incluindo angioedema e anafilaxia (raramente fatal), e reações dermatológicas incluindo a Síndrome de Stevens Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (raramente fatal) e Reações Adversas a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS - *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Algumas destas reações observadas com o uso da azitromicina resultaram em sintomas recorrentes e necessitaram de um período maior de observação e tratamento. Se ocorrer alguma reação alérgica, o uso do medicamento deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento adequado. Os médicos devem estar cientes que os sintomas alérgicos podem reaparecer quando o tratamento sintomático é descontinuado.

#### **Hepatotoxicidade**

Uma vez que a principal via de eliminação da azitromicina é o fígado, Azitrolab<sup>®</sup> deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunção hepática significativa. Foram relatadas alteração da função hepática, hepatite, icterícia colestática, necrose hepática e insuficiência hepática, algumas das quais resultaram em morte.

Azitromicina deve ser descontinuada imediatamente se ocorrerem sinais e sintomas de hepatite.

Estenose hipertrófica pilórica infantil

Estenose pilórica hipertrófica infantil vem sendo relada após o uso de azitromicina em neonatos (tratamento em até 42 dias de vida). Parentes e cuidadores devem ser informados para entrar em contato com o médico caso ocorra vômito ou irritabilidade decorrente da alimentação.

### **Derivados de ergotamina**

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

Entretanto, devido a possibilidade teórica de ergotismo, Azitrolab<sup>®</sup> e derivados do ergô não devem ser coadministrados.

### **Superinfecção**

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

### **Diarreia associada à *Clostridium difficile***

Foi relatada diarreia associada à *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 assim é necessária uma história médica cuidadosa. Nestes casos é necessário cuidado médico.

### **Insuficiência renal**

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 item 3. Características Farmacológicas).

### **Prolongamento do Intervalo QT**

Repolarização cardíaca e intervalo QT prolongados, levando a risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e *Torsades de Pointes* foram observados nos tratamentos com macrolídeos incluindo azitromicina, (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 grupos de risco, incluindo:

- Pacientes com prolongamento do intervalo QT documentado ou congênito;
- Pacientes atualmente recebendo tratamento com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, tais como antiarrítmicos das classes IA e III, agentes antipsicóticos, antidepressivos e fluoroquinolonas;
- Pacientes com distúrbios eletrolíticos, principalmente em casos de hipocalemia e hipomagnesemia;
- Pacientes com bradicardia, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca clinicamente relevante;
- Pacientes idosos: pacientes idosos podem ser mais suscetíveis aos efeitos droga-associados no intervalo QT.

### **Miastenia gravis**

Exacerbações dos sintomas de miastenia gravis foram relatadas em pacientes em tratamento com azitromicina..

### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Não há evidências de que Azitrolab<sup>®</sup> possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

### **Uso Durante a Gravidez e Lactação**

#### **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. 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, Azitrolab<sup>®</sup> só deve ser usado durante a gravidez se houver clara necessidade.

#### **Lactação**

Foi relatado que a azitromicina pode ser secretada no leite materno, mas não existem estudos clínicos adequados e bem controlados em mulheres que estão amamentando que caracterizam a farmacocinética da excreção da azitromicina no leite materno.

#### **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 os seres humanos é desconhecida.

**Azitrolab® 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 em Idosos:** vide item 8. Posologia e Modo de Usar.

**Uso em Crianças:** vide item 8. Posologia e Modo de Usar.

**Uso em Pacientes com Insuficiência Renal:** vide item 8. Posologia e Modo de Usar.

**Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática:** vide item 8. Posologia e Modo de Usar.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**antiácidos:** um estudo de farmacocinética avaliou os efeitos da administração simultânea de antiácidos e azitromicina, não sendo observado qualquer efeito na biodisponibilidade total; embora o pico de concentração plasmática fosse reduzido em aproximadamente 24%. Em pacientes que estejam recebendo azitromicina e antiácidos, os mesmos não devem ser administrados simultaneamente.

**cetirizina:** em voluntários sadios, a coadministração 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 coadministração 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 a administração concomitante de antibióticos macrolídeos incluindo azitromicina com substratos de P-glicoproteína, tais como digoxina, resultam em um aumento dos níveis séricos do substrato P-glicoproteína. Portanto, se a azitromicina e substratos P-gp, como digoxina, são administrados concomitantemente, deve ser considerada a possibilidade de elevadas concentrações de digoxina no soro. São necessárias a monitoração clínica dos níveis de digoxina no soro durante o tratamento com azitromicina e após a sua descontinuação.

**ergô:** existe uma possibilidade teórica de interação entre azitromicina e derivados do ergô (vide item 5. Advertências e Precauções).

**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.

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

**atorvastatina:** a coadministração 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). No entanto, em experiência pós-comercialização tem sido relatados casos de rabdomiólise em pacientes recebendo azitromicina com estatinas.

**carbamazepina:** em um 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 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 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 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  $C_{m\acute{a}x}$  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 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 diários de efavirenz durante 7 dias não resultou em interações farmacocinéticas clinicamente significativas. Nenhum ajuste de dose é necessário quando a azitromicina for coadministrada com efavirenz.

**fluconazol:** a coadministração 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 coadministração de fluconazol, porém foi observada uma diminuição clinicamente insignificante na  $C_{m\acute{a}x}$  (18%) da azitromicina. Nenhum ajuste de dose é necessário quando estes fármacos forem coadministrados.

**indinavir:** a coadministração 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 coadministrada 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 coadministração 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 coadministração de azitromicina (1200 mg) e nelfinavir no estado de equilíbrio (750 mg, a cada 8 horas) resultou num aumento da concentração de azitromicina. Nenhum evento adverso clinicamente significativo foi observado e nenhum ajuste de dose é 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, uma relação causal não foi estabelecida para o uso da combinação da rifabutina com a azitromicina (vide item 9. 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  $C_{m\acute{a}x}$  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 7 dias com 1200 mg de azitromicina administrada no 7º dia de tratamento 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 aquelas observadas em outros estudos.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Azitrolab<sup>®</sup> comprimidos revestidos deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz.

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

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Características do produto: Comprimido revestido, branco e oblongo.

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Azitrolab<sup>®</sup> pode ser administrado com ou sem alimentos (vide item 3. Características Farmacológicas). Cada comprimido revestido de Azitrolab<sup>®</sup> 500 mg contém 530 mg de azitromicina di-hidratada, equivalente a 500 mg de azitromicina base.

Azitrolab<sup>®</sup> deve ser administrado em dose única diária. A posologia de acordo com a infecção está descrita abaixo e pode ser administrado com ou sem alimentos.

### **Uso em Adultos**

Para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* ou *Neisseria gonorrhoeae* suscetível, a dose é de 1000 mg em dose oral única. Para todas as outras indicações nas quais é utilizada a formulação oral, uma dose total de 1500 mg deve ser administrada em doses diárias de 500 mg, durante 3 dias. Como alternativa, a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em dose única de 500 mg no primeiro dia e 250 mg, 1 vez ao dia, do segundo ao quinto dia.

### **Uso em Crianças**

A dose máxima total recomendada para qualquer tratamento em crianças é de 1500 mg.

Em geral, a dose total em crianças é de 30 mg/kg. No tratamento para faringite estreptocócica pediátrica deveria ser administrada sob diferentes esquemas posológicos (vide a seguir).

A dose total de 30 mg/kg deve ser administrada em dose única diária de 10 mg/kg, durante 3 dias, ou a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em dose única de 10 mg/kg no primeiro dia e 5 mg/kg, 1 vez ao dia, do segundo ao quinto dia.

Uma alternativa para o tratamento de crianças com otite média aguda é dose única de 30 mg/kg.

Para o tratamento da faringite estreptocócica em crianças, foi demonstrada a eficácia da azitromicina administrada em dose única diária de 10 mg/kg ou 20 mg/kg por 3 dias; entretanto não se deve exceder a dose diária de 500 mg. Em estudos clínicos comparativos, utilizando esses dois regimes de doses, foi observada uma eficácia clínica similar. Porém, a erradicação bacteriológica foi maior e mais evidente com a dose de 20 mg/kg/dia. Entretanto, a penicilina é geralmente o fármaco escolhido para o tratamento da faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática.

Azitrolab<sup>®</sup> comprimidos revestidos deve ser administrado somente em crianças pesando mais que 45 kg.

### **Uso em Pacientes Idosos**

A mesma dose utilizada em pacientes adultos pode ser utilizada em pacientes idosos. Pacientes idosos podem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento de arritmias *Torsades 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 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) Azitrolab<sup>®</sup> deve ser administrado com cautela (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas).

### **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).

## **Posologia para pacientes que iniciaram tratamento com azitromicina IV - Substituição do tratamento intravenoso pelo tratamento oral.**

### **Pneumonia adquirida na comunidade**

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

### **Doença inflamatória pélvica**

A dose recomendada de azitromicina IV, pó para solução para infusão, para o tratamento de pacientes adultos com doença inflamatória pélvica causada por organismos sensíveis é de 500 mg, em dose única diária, por via intravenosa, durante 1 ou 2 dias. O tratamento intravenoso deve ser seguido por azitromicina, via oral, em dose única diária de 250 mg até completar um ciclo terapêutico de 7 dias. A substituição do tratamento intravenoso pelo tratamento oral deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a resposta clínica.

### **Dose Omitida**

Caso o paciente esqueça de administrar Azitrolab<sup>®</sup> no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar.

Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Azitrolab<sup>®</sup> é bem tolerado, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais.

### **Em estudos clínicos foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis:**

**Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático:** episódios transitórios de uma leve redução na contagem de neutrófilos foram ocasionalmente observados nos estudos clínicos.

**Distúrbios do 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.

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

**Distúrbio Hepatobiliar:** disfunção hepática.

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

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

**Infecções e Infestações:** monilíase e vaginite.

**Distúrbios Sanguíneos e do Sistema Linfático:** trombocitopenia.

**Distúrbio do Sistema Imunológico:** anafilaxia (raramente fatal) (vide item 5. Advertências e Precauções).

**Distúrbio do Metabolismo e Nutrição:** anorexia.

**Distúrbios Psiquiátricos :** reação agressiva, nervosismo, agitação e ansiedade.

**Distúrbio do Sistema Nervoso:** tontura, convulsões, cefaleia, hiperatividade, hipoestesia, parestesia, sonolência e desmaio. Casos raros de distúrbio de paladar/ olfato e/ou perda foram relatados.

**Distúrbio do Ouvido e Labirinto:** surdez, zumbido, alterações na audição, vertigem.

**Distúrbios Cardíacos:** palpitações e arritmias incluindo taquicardia ventricular foram relatados. Há relatos raros de prolongamento QT e *Torsades de Pointes*. (vide item 5. Advertências e Precauções).

**Distúrbio do Vascular:** hipotensão.

**Distúrbios Gastrointestinais:** vômito/diarreia (raramente resultando em desidratação), dispepsia, constipação, colite pseudomembranosa, pancreatite e raros relatos de descoloração da língua.

**Distúrbios Hepatobiliares:** hepatite e icterícia colestática foram relatadas, assim como casos raros de necrose hepática e insuficiência hepática, a qual resultou em morte (vide item 5. Advertências e Precauções).

**Distúrbios da 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 (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reações Adversas a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS - *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

**Distúrbio Músculoesquelético e Tecido Conjuntivo:** artralgia.

**Distúrbios Renais e Urinário:** nefrite intersticial e disfunção renal aguda.

**Distúrbios Gerais:** foi relatado astenia, cansaço, mal-estar.

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

## **10. SUPERDOSE**

Os eventos adversos observados com doses superiores 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.

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

### **DIZERES LEGAIS**

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.

RS 401 – km 30 – nº 1009 – São Jerônimo - RS

CEP 96700-000 – CNPJ 92.265.552/0001-40

Reg. M.S. nº 1.1819.0040

Farm. Resp.: Filipe Thomas Steger - CRF-RS 10473

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 31/05/2016.**

**SAC 0800 600 0660**



## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Nome do assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens alterados	Versões	Apresentações
05/11/2013	1014651/13-2	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizers Legais de acordo com a bula do medicamento de Referência Zitromax	VP e VPS	500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 3 500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 5 500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 6
18/11/2014	1036080/14-8	10450-SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Alterações dos itens: O que devo saber antes de usar este medicamento?; Como devo usar este Medicamento?; Advertências e Precauções; Posologia e modo de usar. De acordo com o medicamento de Referência Zitromax	VP e VPS	500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 3 500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 5 500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 6
04/08/2015	0687855/15-5	10756-SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	N/A	N/A	N/A	05/01/2015	Identificação do Medicamento	VP e VPS	500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 3 500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 5 500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 6
04/08/2015	0687896/15-2	10450-SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Alterações dos itens: O que devo saber antes de usar este medicamento?; Quais os males que este o que este medicamento pode causar?; Características farmacológicas; Advertências e precauções; Reações adversas de acordo com o medicamento de Referência Zitromax.	VP e VPS	500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 3 500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 5 500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 6
02/10/2015	0880058/15-8	10450-SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Apresentação - inclusão da apresentação de 5 comprimidos	VP e VPS	500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 3 500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 5 500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 6
04/08/2016		10450-SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Alterações dos itens: O que devo saber antes de usar este medicamento; Como devo usar este medicamento de acordo com o medicamento referência Zitromax.	VPS	500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 3 500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 5 500 MG COM REV CT/BL/AL PLAS TRANS X 6





# **Azitrolab<sup>®</sup>**

(azitromicina di-hidratada)

Multilab Ind. e Com.de Produtos Farmacêuticos Ltda

Pó para suspensão oral

600 mg

900 mg

# Azitrolab<sup>®</sup>

azitromicina di-hidratada

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

---

## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

### - Pó para suspensão oral 200 mg/5mL – 15 mL após reconstituição (600 mg):

Embalagem contendo 1 frasco com pó para suspensão oral acompanhado de 1 frasco com 9 mL de diluente e 1 seringa dosadora, para uso oral, graduada até 5 mL.

### - Pó para suspensão oral 200 mg/5mL – 22,5 mL após reconstituição (900 mg):

Embalagem contendo 1 frasco com pó para suspensão oral acompanhado de 1 frasco com 12 mL de diluente e 1 seringa dosadora, para uso oral, graduada até 5 mL.

## USO ORAL

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

## COMPOSIÇÃO

Cada 5 mL de suspensão 200 mg/5mL (600 mg ou 900 mg) contém:

azitromicina di-hidratada ..... 209,64 mg

(equivalente a 200 mg de azitromicina)

excipiente .....q.s.p..... 5 mL

(fosfato de sódio tribásico, goma xantana, hiprolose, sacarina sódica, ciclamato de sódio, essência de banana, essência de baunilha, essência de cereja, sacarose, metilparabeno, propilparabeno e água purificada)

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Azitrolab<sup>®</sup> (azitromicina di-hidratada) pó para suspensão oral é indicado em infecções causadas por organismos suscetíveis, em infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia,

Bula Profissional REV B – Azitrolab pó para suspensão oral

em infecções da pele e tecidos moles, em otite média aguda e infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite. (Penicilina é o fármaco de escolha usual no tratamento de faringite devido a *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).

Nas doenças sexualmente transmissíveis no homem e na mulher, Azitrolab<sup>®</sup> é indicado no tratamento de infecções genitais não complicadas devido a *Chlamydia trachomatis*. É também indicado no tratamento de cancro devido a *Haemophilus ducreyi*, e em infecções genitais não complicadas devido a *Neisseria gonorrhoeae* sem resistência múltipla. Infecções concomitantes com *Treponema pallidum* devem ser excluídas.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Uso Pediátrico**

#### **Segurança e eficácia utilizando azitromicina 30 mg/kg administrada por 5 dias:**

Em um estudo controlado, duplo-cego, de otite média aguda realizado nos Estados Unidos, a azitromicina (10 mg/kg no Dia 1, seguido por 5 mg/kg nos Dias 2-5) foi comparada a amoxicilina/clavulanato de potássio (4:1). Entre os 553 pacientes que foram avaliados quanto à eficácia clínica, a taxa de sucesso clínico no Dia 11 foi de 88% para azitromicina e de 88% para o agente controle. Entre os 521 pacientes avaliados na visita do Dia 30, a taxa de sucesso foi de 73% para azitromicina e de 71% para o agente controle. Na análise de segurança do estudo, a incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento, primariamente gastrointestinais, em todos os pacientes tratados foi de 9% com azitromicina e 31% com o agente controle. Os efeitos colaterais mais frequentes foram diarreia (4% azitromicina *versus* 20% controle), vômito (2% azitromicina *versus* 7% controle) e dor abdominal (2% azitromicina *versus* 5% controle).

#### **Segurança e eficácia utilizando azitromicina 30 mg/kg administrada por 3 dias:**

Em um estudo duplo-cego, controlado e randomizado de otite média aguda em crianças de 6 meses a 12 anos, azitromicina (10 mg/kg por dia, durante 3 dias) foi comparada a amoxicilina/clavulanato de potássio (7:1) a cada 12 horas, por 10 dias. Cada criança recebeu medicação e placebo para a comparação.

Entre os 366 pacientes avaliados, a taxa de eficácia clínica, após 12 dias do tratamento, foi de 83% para azitromicina e 88% para o agente controle. Entre os 362 pacientes avaliados após 24-28 dias de tratamento, a taxa de sucesso clínico foi de 74% e 69%, respectivamente.

### **Segurança e eficácia utilizando azitromicina 30 mg/kg administrada em dose única:**

Crianças de 6 meses a 12 anos foram randomizadas em um estudo duplo-cego e controlado em nove centros clínicos. Os pacientes receberam azitromicina (30 mg/kg, dose única) ou amoxicilina/clavulanato de potássio (7:1; a cada 12 horas, por 10 dias). Cada criança recebeu medicação e placebo para a comparação.

A resposta clínica e a segurança foram avaliadas ao final da terapia e, entre os 321 indivíduos avaliados ao fim do tratamento, a taxa de sucesso clínico foi de 87% para azitromicina e 88% para o controle.

### **Faringite/Tonsilite:**

Em três estudos controlados, duplo-cegos, conduzidos nos Estados Unidos, a azitromicina (12 mg/kg, 1 vez ao dia, por 5 dias) foi comparada à penicilina V (250 mg, 3 vezes ao dia, por 10 dias) no tratamento de faringite associada ao Grupo A streptococci beta-hemolítico (GABHS – estreptococos beta-hemolíticos do grupo A – ou *S. pyogenes*). A azitromicina foi estatisticamente superior à penicilina nos parâmetros clínico e microbiológico no Dia 14 e Dia 30, com o seguinte sucesso clínico e taxas de eficácia bacteriológica:

Resultados de Eficácia:

<b>Erradicação Bacteriológica</b>	<b>Dia 14</b>	<b>Dia 30</b>
azitromicina	323/340 (95%)	255/330 (77%)
penicilina V	242/332 (73%)	206/325 (63%)
<b>Sucesso Clínico</b>	<b>Dia 14</b>	<b>Dia 30</b>
azitromicina	336/343 (98%)	310/330 (94%)
penicilina V	284/338 (84%)	241/325 (74%)

Aproximadamente 1% de *S. pyogenes* azitromicina-susceptíveis isolados foram resistentes à azitromicina no tratamento seguinte.

A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento, principalmente gastrintestinais, em todos os pacientes tratados foi de 18% com azitromicina e 13% com penicilina. Os efeitos colaterais mais comuns foram diarreia e fezes amolecidas (6% azitromicina versus 2% penicilina), vômito (6% azitromicina versus 4% penicilina) e dor abdominal (3% azitromicina versus 1% penicilina).

### **Uso Adulto**

#### **Exacerbação bacteriana aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC):**

Em um estudo controlado, randomizado, duplo-cego de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica, azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia, por 3 dias) foi comparada à claritromicina (500 mg, 2 vezes ao dia, por 10 dias). O principal endpoint deste estudo foi a taxa de cura clínica do Dia 21-24. Entre os 304 pacientes analisados na Intenção de Tratar Modificada (*Modified Intent To Treat Analysis*) nas visitas do Dia 21-24, a taxa de cura clínica para 3 dias de azitromicina foi 85% (125/147) comparado a 82% (129/157) para 10 dias de claritromicina.

Os seguintes dados foram as taxas de cura clínica nas visitas dos Dias 21-24 dos pacientes avaliados bacteriologicamente por patógeno:

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

### 3. 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 liga-se ao 23S rRNA da subunidade ribossômica 50S. Desta forma, bloqueia a síntese proteica pela inibição do passo de transpeptidação/translocação da síntese proteica e pela inibição da montagem da subunidade ribossômica 50S.

#### Mecanismo de resistência:

Os dois mecanismos de resistência aos macrolídeos encontrados mais frequentemente, incluindo a azitromicina, são modificação de alvo (na maioria das vezes por metilação do 23S rRNA) e de efluxo ativo. A ocorrência destes mecanismos de resistência varia de espécie para espécie e, dentro de uma espécie, a frequência de resistência varia conforme a localização geográfica.

A modificação ribossômica mais importante que determina a ligação reduzida dos macrolídeos é pós-transcricional (N6)-dimetilação de adenina no nucleotídeo A2058 (sistema de numeração *E. coli*) do 23S rRNA pelas metilases codificadas pelos genes *erm* (eritromicina ribossomo metilase). Frequentemente, as modificações ribossômicas determinam a resistência cruzada (fenótipo MLSB) para outras classes de antibióticos, cujos locais de ligação ribossômica se sobrepõem à dos macrolídeos: as lincosamidas (incluindo a clindamicina), e as estreptograminas B (que incluem, por exemplo, o componente quinupristina de quinupristina/ dalfopristina).

Diversos genes *erm* estão presentes em diferentes espécies bacterianas, em particular, nos estreptococos e estafilococos. A susceptibilidade aos macrolídeos também pode ser afetada por alterações mutacionais encontradas menos frequentemente nos nucleotídeos A2058 e A2059, e em algumas outras posições de 23S rRNA, ou nas grandes subunidades ribossômicas das proteínas L4 e L22.

As bombas de efluxo ocorrem em diversas espécies, incluindo as bactérias Gram-negativas, tais como *Haemophilus influenzae* (onde podem determinar MICs intrinsecamente mais elevadas) e os estafilococos.

Nos estreptococos e enterococos, uma bomba de efluxo que reconhece membros 14 - e 15-macrolídeos (que incluem, respectivamente, a eritromicina e azitromicina) é codificada por genes *mef(A)*.

### **Metodologia para a determinação da susceptibilidade *in vitro* de bactérias à azitromicina:**

Os testes de susceptibilidade devem ser realizados utilizando métodos laboratoriais padronizados, tais como aqueles descritos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Estes incluem os métodos de diluição (determinação MIC) e métodos de susceptibilidade de disco. Ambos, o CLSI e o Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST) fornecem critérios interpretativos para estes métodos.

Com base numa série de estudos, recomenda-se que a atividade *in vitro* da azitromicina seja testada no ar ambiente, para garantir um pH fisiológico do meio de crescimento. As tensões elevadas de CO<sub>2</sub>, muitas vezes usadas para estreptococos e anaeróbios, e, ocasionalmente, para outras espécies, resultam em uma redução do pH do meio.

Isto tem um efeito adverso maior sobre a potência aparente da azitromicina do que sobre a de outros macrolídeos.

Os valores limite de suscetibilidade CLSI, com base na microdiluição em caldo ou testes de diluição em Agar, com incubação no ar ambiente, se encontram na tabela abaixo:

<b>Crítérios interpretativos CLSI de suscetibilidade de diluição</b>			
<b>Microdiluição em caldo MIC (mg/L)</b>			
<b>Organismo</b>	<b>Suscetível</b>	<b>Intermediário</b>	<b>Resistente</b>
Espécies <i>Haemophilus</i>	≤ 4	-	<sup>b</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 2	-	<sup>b</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Estreptococos <sup>a</sup>	≤ 0,5	1	≥ 2

<sup>a</sup>Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolíticos e estreptococos viridans.

<sup>b</sup>A ausência atual de dados sobre cepas resistentes impede a definição de qualquer categoria diferente dos suscetíveis. Se as cepas alcançam resultados MIC diferentes de susceptível, devem ser enviadas a um laboratório de referência para testes adicionais. Incubação no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; MIC = Concentração inibitória mínima.

Fonte: CLSI, 2012; CLSI, 2010

A susceptibilidade também pode ser determinada pelo método de difusão em disco, medindo os diâmetros da zona de inibição após incubação no ar ambiente. Os discos de susceptibilidade contêm 15 µg de azitromicina. Os critérios de interpretação para as zonas de inibição, estabelecidos pelo CLSI com base em sua correlação com as categorias de susceptibilidade MIC, estão listados na tabela abaixo.

### Critérios de interpretação CLSI da zona do disco

Diâmetro da zona de inibição do disco (mm)			
Organismo	Suscetível	Intermediário	Resistente
Espécies <i>Haemophilus</i>	≥12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥ 26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥ 20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 18	14 – 17	≤ 13
<i>Estreptococos</i> <sup>a</sup>	≥18	14 - 17	≤ 13

<sup>a</sup>Inclui *Streptococcus pneumoniae*, *estreptococos β-hemolítico* e *estreptococos viridans*.

Incubação no ar ambiente.

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; MIC = concentração inibitória mínima; mm = milímetros.

Fonte: CLSI, 2012, CLSI, 2010

A validade de ambos os métodos de teste de diluição e difusão de disco deve ser verificada usando cepas de controle de qualidade (CQ), como indicado pelo CLSI. Os limites aceitáveis para o teste de azitromicina contra esses organismos estão listados na tabela abaixo.

### Faixas de controle de qualidade para os testes de susceptibilidade da azitromicina (CLSI)

Microdiluição em caldo MIC	
Organismo	Faixa de controle de qualidade (azitromicina mg/L)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1 - 4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,5 - 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06 - 0,25

Diâmetro da zona de inibição do disco (disco de 15 µg)	
Organismo	Faixa de controle de qualidade (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13 - 21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21 - 26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19 - 25

Incubação no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; MIC = *Concentração inibitória mínima*; mm = *milímetros*.

Fonte: CLSI, 2012

O Comitê Europeu em Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) também tem valores limite de suscetibilidade estabelecidos para azitromicina, com base na determinação do MIC. Os critérios de suscetibilidade EUCAST estão listados na tabela abaixo.

#### Valores limite de suscetibilidade EUCAST para a azitromicina

	MIC (mg / L)	
	Suscetíveis	Resistentes
Espécies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
Estreptococos β-hemolítico <sup>a</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

<sup>a</sup>Inclui os Grupos A, B, C, G.

EUCAST = Comitê Europeu para Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana; MIC = *Concentração inibitória mínima*.

Fonte: site EUCAST.

#### Espectro antibacteriano:

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com tempo para espécies selecionadas e informações locais sobre a resistência são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. Se necessário o especialista deve ser avisado quando a prevalência local de resistência é tão grande que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.



A azitromicina demonstra resistência cruzada com isolados Gram-positivos resistentes à eritromicina. Como anteriormente discutido, algumas modificações ribossômicas determinam a resistência cruzada com outras classes de antibióticos cujos locais de ligação ribossômica se sobrepõem à dos macrolídeos: as lincosamidas (incluindo a clindamicina), e estreptograminas B (que incluem, por exemplo, o componente quinupristina de quinupristina / dalfopristina). Foi observada a diminuição da susceptibilidade do macrolídeo ao longo do tempo, em particular para *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, e também foi observado em estreptococos viridans e em *Streptococcus agalactiae*. Os organismos que comumente são sensíveis à azitromicina incluem:

Bactérias aeróbicas e facultativas Gram-positivas (isolados sensíveis à eritromicina): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*\*, *S. pneumoniae*\* e *Streptococcus pyogenes*\*, outros estreptococos β - hemolíticos (Grupos C, F, G), e estreptococos do grupo viridans. Isolados resistentes aos macrolídeos são encontrados com relativa frequência entre as bactérias aeróbicas e facultativas Gram-positivas, em particular entre *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *S. pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP).

Bactérias aeróbicas e facultativas Gram-negativas: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*\*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*\* *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*\*, e *Neisseria gonorrhoeae*\*. As *Pseudomonas spp.* e a maioria das *Enterobacteriaceae* são inerentemente resistentes à azitromicina, embora a azitromicina tenha sido utilizada para tratar infecções por *Salmonella enterica*.

Anaeróbios: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* e *Prevotella bivia*. Outras espécies bacterianas: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*\*, *Mycoplasma pneumoniae*\*, *Treponema pallidum* e *Ureaplasma urealyticum*.

Patógenos oportunistas associados com infecção pelo HIV: MAC\*, e os micro-organismos eucarióticos *Pneumocystis jirovecii* e *Toxoplasma gondii*.

\* A eficácia da azitromicina contra as espécies indicadas tem sido demonstrada em estudos clínicos.

## **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 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 azitromicina 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 a administração oral. Concentrações muito altas de azitromicina inalterada foram encontradas na bile de seres humanos, juntamente com 10 metabólitos formados por N- e O- desmetilação, por hidroxilação dos anéis de desosamina e aglicona e pela clivagem do conjugado de cladinose. A comparação das análises cromatográficas (HPLC) e microbiológicas nos tecidos 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 área sob a curva (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<sub>0-120</sub> (8,8 µg.h/mL vs 11,7 µg.h/mL), C<sub>máx</sub> (1,0 µg/mL vs 1,6 µg/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.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Azitrolab<sup>®</sup> (azitromicina di-hidratada) é contraindicado a indivíduos com hipersensibilidade à azitromicina, eritromicina, a qualquer antibiótico macrolídeo, cetolídeo ou a qualquer componente da fórmula.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Geral**

#### **Hipersensibilidade**

Assim como ocorre com a eritromicina e outros macrolídeos, foram relatadas reações alérgicas graves incluindo angioedema e anafilaxia (raramente fatal), e reações dermatológicas incluindo a Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica (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. Se ocorrer alguma reação alérgica, o uso do medicamento deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento adequado. Os médicos devem estar cientes que os sintomas alérgicos podem reaparecer quando o tratamento sintomático é descontinuado.

## **Hepatotoxicidade**

Uma vez que a principal via de eliminação da azitromicina é o fígado, azitromicina deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunção hepática significativa. Foram relatadas alteração da função hepática, hepatite, icterícia colestática, necrose hepática e insuficiência hepática, algumas das quais resultaram em morte. Azitromicina deve ser descontinuada imediatamente se ocorrerem sinais e sintomas de hepatite.

## **Derivados de ergotamina**

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

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

## **Diarreia associada à *Clostridium Difficile***

Foi relatada diarreia associada à *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. Nestes casos é necessário cuidado médico.

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 item 3. Características Farmacológicas).

Devido à presença de sacarose Azitrolab<sup>®</sup> pó para suspensão não é indicado a pacientes com intolerância a frutose (intolerância a frutose hereditária), má absorção de glicose-galactose ou deficiência de sacarase-isomaltase.

## **Prolongamento do Intervalo QT**

Repolarização cardíaca e intervalo QT prolongados, risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e Torsades de Pointes foram observados nos tratamentos com macrolídeos incluindo azitromicina. (vide item 9. Reações Adversas), portanto é necessária precaução ao tratar:

- Pacientes com prolongamento do intervalo QT documentado ou congênito;
- Pacientes atualmente recebendo tratamento com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT; tais como antiarrítmicos das classes IA e III, agentes antipsicóticos, antidepressivos e fluoroquinolonas.
- Pacientes com distúrbios eletrolíticos, principalmente em casos de hipocalcemia e hipomagnesemia;
- Pacientes com bradicardia, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca clinicamente relevante;
- Pacientes idosos: pacientes idosos podem ser mais suscetíveis aos efeitos droga-associados no intervalo QT.

**Atenção: Azitrolab<sup>®</sup> pó para suspensão oral contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.**

#### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Não há evidências de que Azitrolab<sup>®</sup> possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

#### **Uso Durante a Gravidez e Lactação**

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. 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, Azitrolab<sup>®</sup> só deve ser usado durante a gravidez se houver clara necessidade.

Foi relatado que a azitromicina pode ser secretada no leite materno, mas não existem estudos clínicos adequados e bem controlados em mulheres que estão amamentando que caracterizam a farmacocinética da excreção da azitromicina no leite materno.

Em estudos de fertilidade realizados em ratos, foram observados redução das taxas de gravidez após a administração de azitromicina. A relevância desta descoberta para os seres humanos é desconhecida.

**Azitrolab<sup>®</sup> 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.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

**cetirizina:** em voluntários sadios, a coadministração 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 coadministração 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 a administração concomitante de antibióticos macrolídeos incluindo azitromicina com substratos de P-glicoproteína, tais como digoxina, resultam em um aumento dos níveis séricos do substrato P-glicoproteína. Portanto, se a azitromicina e substratos P-gp, como digoxina, são administrados concomitantemente, deve ser considerada a possibilidade de elevadas concentrações de digoxina no soro. É necessária a monitoração clínica dos níveis de digoxina no soro durante o tratamento com azitromicina e após a sua descontinuação.

**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 item 5. Advertências e Precauções).

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

**atorvastatina:** a coadministração 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). No entanto, em experiência pós-comercialização tem sido relatados casos de rabdomiólise em pacientes recebendo azitromicina com estatinas.

**carbamazepina:** em um 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 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 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 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  $C_{m\acute{a}x}$  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 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 diários de efavirenz durante 7 dias não resultou em interações farmacocinéticas clinicamente significativas. Nenhum ajuste de dose é necessário quando a azitromicina for coadministrada com efavirenz.

**fluconazol:** a coadministração 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 coadministração de fluconazol, porém foi observada uma diminuição clinicamente insignificante na  $C_{m\acute{a}x}$  (18%) da azitromicina. Nenhum ajuste de dose é necessário quando estes fármacos forem coadministrados.

**indinavir:** a coadministração 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 coadministrada 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 coadministração 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 coadministração de azitromicina (1200 mg) e nelfinavir no estado de equilíbrio (750 mg, a cada 8 horas) resultou num aumento da concentração de azitromicina. Nenhum evento adverso clinicamente significativo foi observado e nenhum ajuste de dose é 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, uma relação causal não foi estabelecida para o uso da combinação da rifabutina com a azitromicina (vide item 9. 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<sub>máx</sub> 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 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 àquelas observadas em outros estudos. Nenhum ajuste de dose é necessário.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

### **Cuidados de conservação do medicamento**



Azitrolab<sup>®</sup> (azitromicina di-hidratada) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Características do medicamento antes da reconstituição: Pó branco a levemente amarelado.

### **Cuidados de conservação do medicamento após reconstituição:**

Após a reconstituição do pó, com o diluente que acompanha o produto, a suspensão obtida deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) por um período máximo de 5 dias.

A suspensão não utilizada durante este período deverá ser descartada. Agite a suspensão antes de cada administração.

Características do medicamento após reconstituição: Suspensão branca, levemente amarelada com odor característico de frutas.

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

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Azitrolab<sup>®</sup> (azitromicina di-hidratada) pode ser administrado com ou sem alimentos (vide item “3. Características Farmacológicas”).

### **Como preparar a suspensão oral**

Azitrolab<sup>®</sup> suspensão oral é apresentado na forma de pó para reconstituição.

1. Agitar vigorosamente o frasco fechado para soltar o pó do fundo.
2. Adicione toda a quantidade de diluente no frasco contendo o pó.
3. Coloque a tampa interna (batoque adaptador) no frasco.
4. Tampe o frasco e agite vigorosamente durante 1 minuto para obtenção de uma suspensão homogênea.

### **Como administrar a suspensão oral**

1. Ajustar a seringa no orifício da tampa interna do frasco. A suspensão deve ser medida cuidadosamente com a seringa de dosagem fornecida na embalagem.
2. Vire o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo da seringa, até que a suspensão alcance o volume prescrito pelo médico.

3. A suspensão pode ser administrada diretamente da seringa à boca, ou se desejado, pode ser transferida para uma colher antes da administração. Após a administração, lavar a seringa com água filtrada para que possa ser utilizada novamente. Agitar a suspensão antes de cada administração.

### **OBSERVAÇÃO:**

#### **Para a apresentação com 600 mg:**

Caso a dose a ser administrada ultrapasse 5 mL, divida a dose administrando primeiramente 5 mL (1 seringa dosadora cheia), depois encha novamente a seringa até completar a quantidade restante da dose.

Exemplo: para uma dose de 7,5 mL, administre uma seringa cheia com 5 mL e depois encha novamente a seringa com mais 2,5 mL.

#### **Para as apresentações com 900 mg:**

Caso a dose a ser administrada ultrapasse 10 mL, divida a dose administrando primeiramente 10 mL (2 seringas dosadoras cheias), depois encha novamente a seringa até completar a quantidade restante da dose.

Exemplo: para uma dose de 12,5 mL, administre uma seringa cheia com 10 mL e depois encha novamente a seringa com mais 2,5 mL.

### **Cuidados de administração da suspensão oral**

Vide item “5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?”

Cada 5 mL da suspensão reconstituída de Azitrolab<sup>®</sup> corresponde a 200 mg de azitromicina.

### **Volume total utilizável da suspensão reconstituída:**

Frasco de 600 mg - 15 mL

Frasco de 900 mg - 22,5 mL

**Regime de 1, 3 e 5 dias:** meça a suspensão cuidadosamente com a seringa de dosagem fornecida na embalagem.

Dependendo da dose a ser administrada, pode ser necessário que a seringa seja utilizada mais de uma vez até atingir a dose prescrita.

Azitrolab<sup>®</sup> deve ser administrado em dose única e diária. A posologia de acordo com a infecção está descrita abaixo.

**Uso em adultos:** para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* ou *Neisseria gonorrhoeae* (tipos de bactérias) sensível, a dose é de 1000 mg, em dose oral única.

Para todas as outras indicações nas quais é utilizada a formulação oral, uma dose total de 1500 mg deve ser administrada em doses diárias de 500 mg, durante 3 dias. Como alternativa, a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em dose única de 500 mg no 1º dia e 250 mg, 1 vez ao dia, do 2º ao 5º dia.

**Uso em Crianças:** a dose máxima total recomendada para qualquer tratamento em crianças é de 1500 mg.

Em geral, a dose total em crianças é de 30 mg/kg. No tratamento da faringite estreptocócica (infecção da faringe causada por *Streptococcus*) pediátrica deve ser administrada sob diferentes esquemas posológicos. A dose total de 30 mg/kg deve ser administrada em dose única diária de 10 mg/kg, durante 3 dias, ou a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em dose única de 10 mg/kg no 1º dia e 5 mg/kg, 1 vez ao dia, do 2º ao 5º dia.

Uma alternativa para o tratamento de crianças com otite média aguda é dose única de 30 mg/kg.

Para o tratamento da faringite estreptocócica em crianças, foi demonstrada a eficácia da azitromicina administrada em dose única diária de 10 mg/kg ou 20 mg/kg, por 3 dias. Não se deve exceder a dose diária de 500 mg. Em estudos clínicos comparativos, utilizando esses dois regimes de doses, foi observada uma eficácia clínica similar. Porém, a erradicação bacteriológica foi maior e mais evidente com a dose de 20mg/kg/dia.

Entretanto, a penicilina é geralmente o fármaco escolhido para o tratamento da faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática.

<b>Faringite estreptocócica – Regimes de 3 e 5 dias</b>			
<b>Doses calculadas considerando o regime de dose de 10 mg/kg/dia</b>			
<b>Peso</b>	<b>Regime de 3 dias</b>	<b>Regime de 5 dias</b>	<b>Frasco</b>
<b>&lt; 15 kg:</b>	10 mg/kg em dose única diária, durante 3 dias.	10 mg/kg no 1º dia, seguido por 5 mg/kg durante 4 dias, administrados em dose única diária.	<b>600 mg</b>
<b>15-25 kg:</b>	200 mg (5 mL) em dose única diária, durante 3 dias.	200 mg (5 mL) no 1º dia, seguido por 100 mg (2,5 mL) durante 4 dias, administrados em dose única diária.	<b>600 mg</b>
<b>26-35 kg:</b>	300 mg (7,5 mL) em dose única diária, durante 3 dias.	300 mg (7,5 mL) no 1º dia, seguido por 150 mg (3,75 mL) durante 4 dias, administrados em dose única diária.	<b>900 mg</b>

<b>36-45 kg:</b>	400 mg (10 mL) em dose única diária, durante 3 dias.	400 mg (10 mL) no 1º dia, seguido por 200 mg (5 mL) durante 4 dias, administrados em dose única diária.	<b>1200 mg</b> (2 frascos de 600 mg. Ou 1 frasco de 1500 mg, no qual sobriariam 300mg)
<b>Acima de 45 kg:</b>	Dose igual a de adultos	Dose igual a de adultos	<b>1500 mg</b> (1 frasco de 1500 mg)

<b>Otite Média – Regime de 1 Dia</b>		
<b>Doses calculadas considerando a administração de uma dose única de 30 mg/kg</b>		
<b>Peso</b>	<b>Total de mg por tratamento</b>	<b>Total de mL por tratamento (200 mg/5 mL)</b>
5 kg	150 mg	3,75 mL
10 kg	300 mg	7,50 mL
20 kg	600 mg	15,0 mL
30 kg	900 mg	22,5 mL
40 kg	1200 mg	30,0 mL
> 50 kg	1500 mg	37,5 mL

**Uso em Pacientes Idosos:** a mesma dose utilizada em pacientes adultos pode ser utilizada em pacientes idosos. Pacientes idosos podem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento de arritmias Torsades des Pointes do que pacientes mais jovens.

**Uso em Pacientes com Insuficiência Renal:** não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. No caso de insuficiência renal grave (taxa de tração glomerular < 10 mL/min), Azitrolab® deve ser administrado com cautela.

**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. Entretanto, pacientes com insuficiência hepática grave devem utilizar Azitrolab® com cautela.

**Posologia para pacientes que iniciaram tratamento com azitromicina injetável - Substituição do tratamento intravenoso pelo tratamento oral:** a dose recomendada de azitromicina injetável, pó para solução para infusão, para o tratamento de pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade causada por organismos sensíveis é de 500 mg, em dose única diária, por via intravenosa, durante no mínimo, 2 dias. O tratamento intravenoso pode ser seguido por azitromicina via oral, em dose única diária de 500 mg até completar um ciclo terapêutico de 7 a 10 dias.

A dose recomendada de azitromicina endovenosa, pó para solução para infusão, para o tratamento de pacientes adultos com doença inflamatória pélvica causada por organismos sensíveis é de 500 mg, em dose única diária, por via intravenosa, durante 1 ou 2 dias. O tratamento intravenoso pode ser seguido por azitromicina via oral, em dose única diária de 250 mg até completar um ciclo terapêutico de 7 dias.

A substituição do tratamento intravenoso pelo tratamento oral deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a resposta clínica.

**Dose Omitida:**

Caso o paciente esqueça-se de administrar Azitrolab<sup>®</sup> no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar.

Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Azitrolab<sup>®</sup> (azitromicina di-hidratada) é bem tolerado, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais.

**Em estudos clínicos foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis:**

**Sanguíneo e Linfático:** episódios transitórios de uma leve redução na contagem de neutrófilos foram ocasionalmente observados nos estudos clínicos.

**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.

**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.

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

**Infecções e Infestações:** monilíase e vaginite.

**Sanguíneo e Linfático:** trombocitopenia.

**Sistema Imunológico:** anafilaxia (raramente fatal) (vide item “5. Advertências e Precauções”).

**Metabolismo e Nutrição:** anorexia.

**Psiquiátrico:** reação agressiva, nervosismo, agitação e ansiedade.

**Sistema Nervoso:** tontura, convulsões, cefaleia, hiperatividade, hipoestesia, parestesia, sonolência e desmaio.

Casos raros de distúrbio de paladar/ olfato e/ou perda foram relatados.

**Ouvido e Labirinto:** surdez, zumbido, alterações na audição, vertigem.

**Cardíaco:** palpitações e arritmias incluindo taquicardia ventricular foram relatados. Há relatos raros de prolongamento QT e Torsades de Pointes. (vide item “5. Advertências e Precauções”).

**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 resultou em morte (vide item “5. Advertências e Precauções”).

**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.

**Músculo-Esquelético e Tecido Conjuntivo:** artralgia.

**Renal e Urinário:** nefrite intersticial e insuficiência renal aguda.

**Geral:** foi relatado astenia, cansaço, mal-estar.

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

## **10. SUPERDOSE**

Os eventos adversos observados com doses superiores 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.

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

## **DIZERES LEGAIS**

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.  
RS 401 – Km 30 – nº 1009 – São Jerônimo – RS



CEP 96700-000 – CNPJ 92.265.552/0001-40

Reg. M.S. nº 1.1819.0040

Farm Resp.: Filipe Thomas Steger - CRF-RS 10473

Indústria Brasileira

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

**Esta bula foi atualizada conforme a Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/07/2014.**

**SAC 0800 600 0660**



## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Nome do assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens alterados	Apresentação	Versões
22/12/2014	1144898/14-9	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais de acordo com a bula do medicamento de Referência ASTRO.	Pó para suspensão oral 600 mg e 900 mg	VP e VPS
04/08/2015	0687855/15-5	10756-SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	N/A	N/A	N/A	15/12/2014	Identificação do Medicamento e item 6. Como devo usar este medicamento.	Pó para suspensão oral 600 mg e 900 mg	VP e VPS