1280

# azitromicina di-hidratada

**Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.**

TEUTO

**APRESENTAÇÃO**

**Pó liofilizado para solução para infusão 500mg**
Embalagem contendo 10 frascos-ampola.

**SOMENTE PARA INFUSÃO INTRAVENOSA**
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**
Cada frasco-ampola contém:
azitromicina di-hidratada (equivalente a 500mg de azitromicina).....524,052mg
Excipientes: ácido cítrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**
A azitromicina di-hidratada é indicada para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade causada por organismos suscetíveis, incluindo *Legionella pneumophila*, em pacientes que requerem tratamento intravenoso inicial.
A azitromicina di-hidratada também é indicada para o tratamento de doença inflamatória pélvica causada por organismos suscetíveis (*Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma hominis*), em pacientes que requerem tratamento intravenoso inicial.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**
**Tratamento da Pneumonia Adquirida na Comunidade:** Em um estudo aberto, não comparativo, os pacientes receberam azitromicina por infusão IV (durante 2 a 5 dias), seguida por azitromicina por via oral (até completar um ciclo terapêutico de 7 a 10 dias) para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade. O índice de sucesso clínico (cura + melhora) em 10–14 dias após o tratamento foi de 88% (74/84) e em 4-6 semanas foi de 86% (73/85) entre os pacientes avaliados.
Em um estudo aberto, comparativo, randomizado, envolvendo a azitromicina (IV seguida por tratamento oral) versus cefuroxima (IV seguida por tratamento oral, associada à eritromicina, conforme a necessidade) para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, não foram observadas diferenças estatísticas entre esses tratamentos.[1]
Esses dois estudos indicaram uma freqüência global de cura de 84% (16/19) para pacientes sorologicamente positivos para *Legionella pneumophila*. Além disso, em um estudo aberto, não comparativo, os pacientes diagnosticados como positivos para *Legionella pneumophila* (sorogrupo 1), por meio de um teste urinário específico para detecção de antígenos, foram tratados com azitromicina por via IV, seguida por azitromicina oral. Após 10–14 dias, 16 dos 17 pacientes avaliáveis estavam clinicamente curados e, após 4-6 semanas, 20 de 20 pacientes avaliáveis estavam clinicamente curados.[2]
A azitromicina mostrou-se tão efetiva quanto a associação entre ácido clavulânico/amoxicilina para o tratamento de infecções do trato respiratório inferior. A dose de azitromicina foi de 500mg no primeiro dia, seguida de 250mg nos 4 dias seguintes; a dose de ácido clavulânico/amoxicilina de 125/500mg a cada 8 horas. A taxa de resposta clínica foi de 92% e 87%, respectivamente. A diferença não foi estatisticamente significativa.[3] A azitromicina (500mg/dia no primeiro dia e 250mg/dia nos 4 dias seguintes) mostrou-se tão efetiva quanto cefaclor (500mg, 3 vezes ao dia, por 10 dias) para o tratamento de bronquite, pneumonia e exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica. Em um estudo realizado com 272 pacientes com pneumonia, que foram randomizados, observou-se cura clínica em 96% com azitromicina e 94% com cefaclor. *H. influenzae* foi significativamente melhor tratado com azitromicina (94,5% vs 61,1%).[4]
**Tratamento de Doença Inflamatória Pélvica:** Os resultados de um estudo aberto indicam que três esquemas terapêuticos (azitromicina versus azitromicina/metronidazol versus doxiciclina, metronidazol, cefoxitina e probenecida) foram comparáveis em termos de eficácia e segurança para o tratamento de mulheres com doença inflamatória pélvica aguda. 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.[1]
**Referências**

1.Plouffe J., et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44(7): 1796-1802.
2.Plouffe J., et al. Azithromycin in the treatment of Legionella pneumonia requiring hospitalization. Clin Infect Dis., 2003; 37(11): 1475-1480.
3.Blames P, et al. Comparative study of azithromycin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10(5): 437-439.
4.Dunk, D. Multicenter evaluation of azithromycin and cefaclor in acute lower respiratory tract infections. AmJ Medicine 1991; 91(3):S31-S35.
5.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**

**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 (1.000mg) isoladamente ou em combinação com azitromicina (500mg, 1.000mg e 1.500mg uma vez ao dia). A coadministração da azitromicina aumentou o intervalo QTc de maneira dependente da dose e da concentração. Em comparação à cloroquina isolada, as médias máximas (95% de limite superior de confiança) do aumento de QTcF foram 5 (10) ms, 7 (12) ms e 9 (14) ms com coadministração de azitromicina 500mg, 1.000mg e 1.500mg, 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 freqüência de resistência varia conforme a localização geográfica.
A modificação ribossômica mais importante que determina a ligação reduzida dos macrolídeos é dimetilação pós-transcricional (N6) de adenina no nucleotídeo A2058 (sistema de numeração *Escherichia coli*) do 23S rRNA pelas metiltases codificadas pelos genes erm (eritromicina ribossomo metilase). Frequentemente, as modificações ribossômicas determinam a resistência cruzada (fenótipo $MLS_B$) 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 suscetibilidade 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 [CIM] intrinsecamente mais elevada) e os estafilococos. Nos estreptococos e enterococos, uma bomba de efluxo reconhece membros 14- e 15-macrolídeos (que incluem, respectivamente, a eritromicina e azitromicina) e codificada por genes mef(A).
**Metodologia para a determinação da suscetibilidade in vitro de bactérias à azitromicina:** Os testes de suscetibilidade 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 suscetibilidade 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 $CO^2$, 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 Ágar, com incubação no ar ambiente, se encontram na tabela abaixo:

**Critérios interpretativos CLSI de suscetibilidade de diluição**

| | Microdiluição em caldo CIM (mg/L) | | |
|---|---|---|---|
| **Organismo** | **Suscetível** | **Intermediário** | **Resistente** |
| *Espécies Haemophilus* | ≤ 4 | - | - |
| *Moraxella catarrhalis* | ≤ 0,25 | - | - |
| *Neisseria meningitidis* | ≤ 2 | - | - |
| *Staphylococcus aureus* | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 |
| *Estreptococos*[a] | ≤ 0,5 | 1 | ≥ 2 |

Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolíticos e estreptococos viridans.
A ausência atual de dados sobre cepas resistentes impede a definição de qualquer categoria diferente dos susceríveis. Se as cepas alcançam resultados MIC diferentes de suscetível, devem ser enviadas a um laboratório de referência para testes adicionais.
Incubação em ar ambiente.
CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; CIM = Concentração inibitória mínima. Fonte: CLSI M45, 2015; CLSI M100, 2018.
A suscetibilidade também pode ser determinada pelo método de difusão em disco, medindo os diâmetros da zona de inibição após incubação em ar ambiente. Os discos de suscetibilidade 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 suscetibilidade 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 Haemophilus* | ≥ 12 | - | - |
| *Moraxella catarrhalis* | ≥ 26 | - | - |
| *Neisseria meningitidis* | ≥ 20 | - | - |
| *Staphylococcus aureus* | ≤ 18 | 14-17 | ≤ 13 |
| *Estreptococos*[a] | ≤ 18 | 14-17 | ≤ 13 |

Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolítico e estreptococos viridans.
Incubação em ar ambiente.
CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute;
mm = milímetros.
Fonte: CLSI M45, 2015. CLSI M100, 2018.
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 CIM |
|---|---|
| **Organismo** | **Faixa de controle de qualidade (azitromicina mg/L)** |
| *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 | 1 - 4 |
| *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 | 0,5 - 2 |
| *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 | 0,06 - 0,25 |

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

Incubação em ar ambiente.
CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; MIC = Concentração inibitória mínima; mm = milímetros.
Fonte: CLSI M100, 2018.
O Comitê Europeu em Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) também tem valores limite de suscetibilidade estabelecidos para azitromicina, com base na determinação do CIM. Os critérios de susceptibilidade EUCAST estão listados na tabela abaixo:

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

| | CIM (mg/L) | |
|---|---|---|
| **Organismo** | **Suscetíveis** | **Resistentes** |
| Espécies de *Staphylococcus* | ≤ 1 | > 2 |
| *Streptococcus pneumoniae* | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| Estreptococos β-hemolítico[a] | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| *Haemophilus influenzae* | ≤ 0,12 | > 4 |
| *Moraxella catarrhalis* | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | ≤ 0,25 | > 0,5 |

[a]Inclui os Grupos A, B, C, G.
EUCAST = Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana; CIM = Concentração inibitória mínima.
Fonte: site EUCAST.
**EUCAST Clínica Breakpoint Tabela v 8.0, válido 2018-01-01**. www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.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 acima 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 viridans. Isolados resistentes aos macrolídeos são encontrados com relativa freqüência 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 (complexo intracelular de *Mycobacterium avium*)*, e os microrganismos eucarióticos *Pnuemocystis jiroveci* e *Toxoplasma gondii.*
* A eficácia da azitromicina contra as espécies indicadas tem sido demonstrada em estudos clínicos.

**Propriedades Farmacocinéticas**
**Distribuição:** Em estudos animais, foram observadas altas concentrações de azitromicina nos fagócitos. Em modelos experimentais, maiores concentrações de azitromicina são liberadas durante a fagocitose ativa do que pelos fagócitos não estimulados. Em modelos animais, isto resulta em altas concentrações de azitromicina sendo liberadas para os locais de infecção.
Os estudos de farmacocinética em humanos demonstraram níveis acentuadamente maiores de azitromicina nos tecidos do que no plasma (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma), indicando que o fármaco se liga fortemente aos tecidos.
A concentração nos tecidos-alvo, assim como os pulmões, amígdalas e próstata excede a $CIM_{90}$ para a maioria dos patógenos após dose única de 500mg.
**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. Concentrações muito altas de azitromicina inalterada foram encontradas na bile de humanos, juntamente com 10 metabólitos, formados por N- e O-desmetilação, hidroxilação dos anéis de desosamina e aglicona e 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 ASC (Área Sobre a Curva) após um regime de 5 dias, quando comparado à 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 taxa de filtração glomerular 10 – 80mL/min) não foi afetada quando administrada em dose única de 1g de azitromicina de liberação imediata. Diferenças estatisticamente significativas na ASC0-120 (8,8µg.h/mL vs 11,7µg.h/mL), Cmáx (1,0µg/mL vs 1,6µg/mL) e clearance renal (2,3mL/min/kg vs 0,2mL/min/kg) foram observadas entre o grupo com taxa de filtração glomerular < 10mL/min e taxa de filtração glomerular > 80mL/min.
**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 fosfolípides) 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 humanos não é conhecida.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**
A azitromicina di-hidratada é contraindicada a indivíduos com hipersensibilidade à azitromicina, à eritromicina, a qualquer antibiótico macrolídeo ou cetolídeo ou a qualquer componente da fórmula.

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**
**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 Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (raramente fatal), 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, a azitromicina deve ser utilizada 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. A azitromicina deve ser descontinuada imediatamente se ocorrerem sinais e sintomas de hepatite.
**Estenose hipertrófica pilórica infantil:** Estenose pilórica hipertrófica infantil vem sendo relatada 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 ergot, o ergotismo tem sido acelerado pela coadministração de alguns antibióticos macrolídeos. Não há dados a respeito da possibilidade de interação entre ergot e azitromicina. Entretanto, devido à possibilidade teórica de ergotismo, azitromicina e derivados do ergot 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 requer colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos. É necessário cuidado médico nestes casos.

1280

**Insuficiência renal:** Em pacientes com taxa de filtração glomerular < 10mL/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.
**Administração Intravenosa:** A azitromicina di-hidratada deve ser reconstituída e diluída conforme orientação e administrada por infusão intravenosa durante um período não inferior a 1 hora. **Não administrar como injeção em "bolus" ou injeção intramuscular** (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Instruções para Administração).
**Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas:** Não há evidências de que azitromicina possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.
**Uso Durante a Gravidez:** Estudos reprodutivos em animais foram realizados com doses até a concentração moderadamente tóxica para a mãe. Nestes estudos não foram encontradas evidências de danos ao feto devido à azitromicina. Há uma grande quantidade de dados de estudos observacionais realizados em vários países sobre a exposição à azitromicina durante a gravidez, em comparação com o não uso de antibiótico ou o uso de outro antibiótico durante o mesmo período. Embora a maioria dos estudos não sugira uma associação com efeitos adversos no feto, como malformações congênitas maiores ou malformações cardiovasculares, há evidências epidemiológicas limitadas de um risco aumentado de aborto após a exposição à azitromicina no início da gravidez.
A azitromicina só deve ser usada durante a gravidez se clinicamente necessário e se espera que o benefício do tratamento supere quaisquer pequenos riscos aumentados que possam existir.
**A azitromicina di-hidratada é um medicamento classificado na categoria B de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**
**Uso durante a Lactação:** A informação limitada disponível na literatura publicada indica que a azitromicina está presente no leite humano com uma dose diária média estimada de 0,1 a 0,7mg/kg/dia. Não foram observados efeitos adversos graves da azitromicina nos lactentes amamentados.
Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapia com azitromicina, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.
**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.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**-anticícloso:** em estudo de farmacocinética que investigou o efeito de administração simultânea de anticíclo e azitromicina, não sendo observado qualquer efeito sobre a biodisponibilidade global, embora as concentrações plasmáticas máximas foram reduzidas em cerca de 24%.
**-cetirizina:** em voluntários sadios, a coadministração de azitromicina em um regime de 5 dias com 20mg de cetirizina no estado de equilíbrio não resultou em interação farmacocinética nem em alterações significativas no intervalo QT.
**-didanosina (didesoxinosina):** a coadministração de 1,200mg/dia de azitromicina com 400mg/dia de didanosina em seis indivíduos HIV-positivos parece não ter afetado a farmacocinética do estado de equilíbrio da didanosina, quando esta foi comparada ao placebo.
**-digoxina e colchicina:** tem sido relatado que a administração concomitante de antibióticos macrolídeos, incluindo azitromicina com substratos de P-glicoproteína, tais como digoxina e colchicina, resulta 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.
**-ergot:** existe uma possibilidade teórica de interação entre azitromicina e derivados do ergot (vide item 5. Advertências e Precauções).
**-zidovudina:** doses únicas de 1.000mg e doses múltiplas de 1.200mg ou 600mg 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 do metabolismo mediado pelo citocromo P450.
**-atorvastatina:** a coadministração de atorvastatina (10mg diários) e azitromicina (500mg 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 relatado 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 15mg 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 500mg/dia de azitromicina, por 3 dias e, então dose única oral de 10mg/kg de ciclosporina, a $C_{max}$ resultante de ciclosporina e a $AUC_{0-5}$ foram consideradas significativamente elevadas. 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 adequadamente.
**-efavirenz:** a coadministração de uma dose única de 600mg de azitromicina e 400mg diários de efavirenz durante 7 dias não resultou em interações farmacocinéticas clinicamente significativas.
**-fluconazol:** a coadministração de uma dose única de 1.200mg de azitromicina não alterou a farmacocinética de uma dose única de 800mg 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 $C_{max}$ (18%) da azitromicina.
**-indinavir:** a coadministração de uma dose única de 1.200mg de azitromicina não produziu efeito clinicamente significativo na farmacocinética do indinavir quando administrado em doses de 800mg, 3 vezes ao dia, durante 5 dias.
**-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 500mg/dia por 3 dias não causou alterações clinicamente significativas na farmacocinética e na farmacodinâmica de uma dose única de 15mg de midazolam.
**-nelfinavir:** a coadministração de azitromicina (1.200mg) e nelfinavir no estado de equilíbrio (750mg, 3 vezes ao dia) resultou em aumento da concentração de azitromicina. Nenhum evento adverso clinicamente significativo foi observado e nenhum ajuste de dose foi necessário.
**-rifabutina:** a coadministração da azitromicina com a rifabutina não afetou as concentrações séricas dos fármacos.
Foi observada neutropenia em indivíduos tratados com azitromicina e rifabutina concomitantemente. Embora a neutropenia tenha sido relacionada ao uso da rifabutina, uma relação causal não foi estabelecida para o uso da combinação da rifabutina com a azitromicina (vide item 9. Reações Adversas).
**-sildenafila:** em voluntários masculinos normais e sadios não houve evidência de efeito da azitromicina (500mg diários por 3 dias) na AUC e na $C_{max}$ da sildenafila 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 desa 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 500mg no dia 1 e 250mg no dia 2 com 0,125mg 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 (160mg/ 800mg), durante 7 dias, com 1.200mg 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. As concentrações séricas de azitromicina foram similares às observadas em outros estudos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.
Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.
**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**
**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**
**Características físicas e organolépticas:** Pó higroscópico branco ou quase branco. Após reconstituição, solução límpida, incolor e isenta de partículas estranhas.
**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**
**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**
O produto reconstituído é estável durante 24 horas quando armazenado abaixo de 30°C. Quando diluído de acordo com as instruções (vide "Instruções para Diluição"), a solução (diluída) é estável durante 24 horas quando armazenada abaixo de 30°C, ou durante 7 dias se armazenada sob refrigeração a 5°C.
Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição e diluição. Se não for utilizado imediatamente, o período e as condições de armazenamento "em uso" são de responsabilidade do usuário e normalmente não deve exceder 24 horas quando armazenado entre 2 e 8°C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições asséticas controladas e validadas.
**Instruções para Diluição:** Para obter uma faixa de concentração de 1,0–2,0mg/mL de azitromicina, transferir 5 mL da solução de azitromicina (100mg/mL) para a quantidade apropriada de qualquer dos diluentes relacionados a seguir:

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

A solução reconstituída pode ser diluída em:
-Solução Salina Normal (cloreto de sódio a 0,9%); Solução Salina Normal 1/2 (cloreto de sódio a 0,45%); Dextrose a 5% em Água; Solução de Ringer Lactato; Dextrose a 5% em Salina Normal 1/2 (cloreto de sódio a 0,45%) com 20 mEq de cloreto de potássio; Dextrose a 5% em Solução de Ringer Lactato; Dextrose a 5% em Salina Normal 1/3 (cloreto de sódio a 0,3%); Dextrose a 5% em Salina Normal 1/2 (cloreto de sódio a 0,45%). Os medicamentos para administração parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de micropartículas antes da administração. Se houver evidência de micropartículas nos líquidos reconstituídos, a solução deve ser descartada.
**Incompatibilidades:** Outras substâncias, aditivos ou medicações para administração intravenosa não devem ser adicionados a azitromicina di-hidratada, nem administrados simultaneamente por infusão na mesma linha intravenosa.
**Posologia:** Para o tratamento de pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade causada por organismos sensíveis, a dose recomendada de azitromicina di-hidratada é de 500mg em dose única diária, por via intravenosa durante, no mínimo, 2 dias. O tratamento intravenoso deve ser seguido por azitromicina di-hidratada, via oral, em dose única diária de 500mg até completar um ciclo terapêutico de 7 a 10 dias. A substituição do tratamento intravenoso para o tratamento oral deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a resposta clínica.
Para o tratamento de pacientes adultos com doença inflamatória pélvica causada por organismos sensíveis, a dose recomendada de azitromicina di-hidratada é de 500mg em dose única diária, por via intravenosa, durante 1 ou 2 dias. A substituição do tratamento intravenoso para o tratamento oral deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a resposta clínica. Caso haja suspeita da presença de microrganismos anaeróbios na infecção, um antimicrobiano anaeróbicida pode ser administrado em associação à azitromicina.
**Administração intravenosa:** após reconstituição e diluição, a via de administração recomendada para azitromicina di-hidratada é apenas infusão intravenosa. **Não administrar como injeção intravenosa em "bolus" ou injeção intramuscular** (vide "Instruções para Administração" e item 5. Advertências e Precauções).
A concentração da solução para infusão (após reconstituição e diluição – vide "Instruções para Administração") e a velocidade de infusão de azitromicina di-hidratada devem ser equivalentes a 1mg/mL durante 3 horas ou 2mg/mL durante 1 hora. Uma dose intravenosa de 500mg de azitromicina deve ser infundida em no mínimo 1 hora.
**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 taxa de filtração glomerular 10 – 80mL/min. No caso de taxa de filtração glomerular < 10mL/min, azitromicina di-hidratada deve ser administrada com cautela (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).
**Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática:** As mesmas doses que são administradas a pacientes com a função hepática normal podem ser utilizadas em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide item 5. Advertências e Precauções).
**Dose Omitida:** O plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A azitromicina di-hidratada é bem tolerada, 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 Gastrintestinais:** 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.
**Distúrbios Gerais e no Local de Aplicação:** dor local e inflamação no local da infusão.
**Em experiência pós-comercialização, foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis:**
**Infecções e Infestações:** monilíase e vaginite.
**Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático:** trombocitopenia.
**Distúrbios do Sistema Imunológico:** anafilaxia (raramente fatal) (vide item 5. Advertências e Precauções).
**Distúrbios do Metabolismo e Nutrição:** anorexia.
**Distúrbios Psiquiátricos:** reação agressiva, nervosismo, agitação e ansiedade.
**Distúrbios do Sistema Nervoso:** tontura, convulsões, cefaleia, hiperatividade, hipoestesia, parestesia, sonolência e desmaio. Foram relatados casos raros de distúrbio de paladar/olfato e/ou perda.
**Distúrbios 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 Vascular:** hipotensão.
**Distúrbios Gastrintestinais:** 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 quais resultaram em morte (vide item 5. Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade).
**Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo:** reações alérgicas incluindo prurido, rash, fotossensibilidade, edema, urticária e angioedema. Foram relatados raros casos de reações dermatológicas graves incluindo eritema multiforme, Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Síndrome de Stevens Johnson (SJS), Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN) e reações Adversas a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).
**Distúrbios Musculoesquelético e Tecido Conjuntivo:** artralgia.
**Distúrbios Renal e Urinário:** nefrite intersticial e disfunção renal aguda.
**Distúrbios Gerais e no Local da Aplicação:** astenia, cansaço, mal-estar.
**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Os eventos adversos observados com doses superiores às recomendadas foram similares aos eventos observados com as doses recomendadas. Na ocorrência de 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**
M.S. Nº 1.0370.0755
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

**LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A.**
CNPJ - 17.159.229/0001-76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA
CEP 75132-140 - Anápolis - GO
Indústria Brasileira

0800 6218001
teuto.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**
**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**
**USO RESTRITO A HOSPITAIS**
**PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/09/2022.**

4690382302