

ZITROMIL®
(azitromicina di-hidratada)

NeoLatina Comércio e Indústria Farmacêutica S.A.

Comprimido revestido

500mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

ZITROMIL®

azitromicina di-hidratada

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido de 500mg

Embalagem contendo 3* comprimidos revestidos.

*Quantidade também da Amostra Grátis.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 45 KG

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

azitromicina di-hidratada.....524,10mg

(equivalente a 500mg de azitromicina base)

excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido

(amido, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício, povidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol e hipromelose)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zitromil® (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, Zitromil® 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 30mg/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 gastrintetinais, 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 30mg/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 (10mg/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 30mg/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 (30mg/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 (12mg/kg, 1 vez ao dia, por 5 dias) foi comparada à penicilina V (250mg, 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

	Dia 14	Dia 30
Erradicação bacteriológica:		
azitromicina	323/340 (95%)	255/330 (77%)
penicilina V	242/332(73%)	206/325 (63%)
Sucesso clínico		
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).⁽⁴⁾

Uso Adulto

Exacerbação bacterial 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 (*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 (3dias)	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%)

Referências Bibliográficas

- 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;
- 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.

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.

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 (1000mg) isoladamente ou em combinação com azitromicina (500mg, 1000mg e 1500mg 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 500mg, 1000mg e 1500mg, 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 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 CO₂, 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	-	^b
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 2	-	^b
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Estreptococos ^a	≤ 0,5	1	≥ 2

^a Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolíticos e estreptococos viridans.

^b 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 suscetível, 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 suscetibilidade contêm 15µg 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 ^a	≤ 18	14-17	≥ 13

^a Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos -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 15µg)	
Organismo	Faixa de controle de qualidade (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13-21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	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 -hemolítico ^a	≤ 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

^a 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

Especro 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 -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 inherentemente 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 microorganismos 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 CIM90 para a maioria dos patógenos após dose única de 500mg.

Após administração oral de doses diárias de 600mg de azitromicina a concentração plasmática média (Cmáx) foi de 0,33 μ g/mL e 0,55 μ 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 μ g/mL (\pm 49%) e acima de 146 μ 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 AUC0-120 (8,8 µg.h/mL vs 11,7 µg.h/mL), Cmáx (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 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 para humanos não é conhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zitromil® 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, Zitromil® 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, Zitromil® 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 a *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.

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, 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 hipocalêmia 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.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não há evidências de que azitromicina di-hidratada 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, Zitromil® 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.

Zitromil® é um medicamento classificado na categoria B de risco na gravidez.

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

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 20mg de cetirizina no estado de equilíbrio não resultou em interação farmacocinética nem em alterações significativas no intervalo QT.

didanosina (dideoxinosina): a coadministração de 1200mg/dia de azitromicina com 400mg/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 1000mg e doses múltiplas de 1200mg 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 no metabolismo mediado pelo citocromo P450:

atorvastatina: a coadministração de atorvastatina (10 mg 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 relatados casos de rhabdomiólise 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 500mg/dia de azitromicina, por 3 dias e, então dose única oral de 10mg/kg de ciclosporina, a Cmáx resultante de ciclosporina e a AUC0-5 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 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. Nenhum ajuste de dose é necessário quando a azitromicina for coadministrada com efavirenz.

fluconazol: a coadministração de uma dose única de 1200mg 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 Cmáx (18%) da azitromicina. Nenhum ajuste de dose é necessário quando estes fármacos forem coadministrados.

indinavir: a coadministração de uma dose única de 1200mg de azitromicina não produziu efeito clinicamente significativo na farmacocinética do indinavir quando administrado em doses de 800mg, 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 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 (1200mg) e nelfinavir no estado de equilíbrio (750mg, 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 (500mg diários por 3 dias) na AUC e na Cmáx 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 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 1200mg de azitromicina não produziu efeito significante 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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. 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.

Características do produto: comprimido revestido, oblongo e de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Zitromil® pode ser administrado com ou sem alimentos (vide item 3. Características Farmacológicas). Cada comprimido revestido de Zitromil® 500mg contém 524,10mg de azitromicina di-hidratada, equivalente a 500mg de azitromicina base.

Zitromil® 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 1000mg em dose oral única.

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

Uso em Crianças

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

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

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

Para o tratamento da faringite estreptocócica em crianças, foi demonstrada a eficácia da azitromicina administrada em dose única diária de 10mg/kg ou 20mg/kg por 3 dias; entretanto não se deve exceder a dose diária de 500mg. 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.

Zitromil® 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) Zitromil® 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).

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar Zitromil® 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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A azitromicina é bem tolerada, 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 tinnitus, foram relatados por pacientes recebendo azitromicina. Muitos desses eventos foram associados ao uso prolongado de altas doses em estudos clínicos. Nos casos em que informações de acompanhamento estavam disponíveis, foi observado que a maioria desses eventos foi reversível.

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

Hepatobiliar: disfunção hepática.

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

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.

Gastrintestinal: vômito/diarreia (raramente resultando em desidratação), dispesia, 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 disfunção 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.

III – DIZERES LEGAIS

Registro M.S. - 3 comprimidos revestidos: nº 1.0294.0121.005-0*

*nº de registro também da amostra grátis.

Farm. Responsável: Dr. Renato Patrício Ignácio - CRF-GO nº 9.072

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO

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



Registrado por:

NeoLatina Comércio e Indústria Farmacêutica S.A.

VPR-3 - Quadra 2-A - Módulo 20/21 - DAIA - Anápolis - GO - CEP: 75132-020

CNPJ: 61.541.132/0001-15 – Indústria Brasileira

Fabricado por:

Brainfarma Ind. Quím. e Farm. S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 – DAIA - Anápolis - GO – CEP: 75132-020

Comercializado por:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, nº 8464 - Rio de Janeiro - RJ – CEP: 22783-110



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/11/2013	0958096/13-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/11/2013	0958096/13-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/11/2013	Versão inicial	VP/VPS	Comprimido revestido
21/01/2014	0047712/14-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2014	0047712/14-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2014	II - 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido
24/02/2015	0165458/15-6	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	24/02/2015	0165458/15-6	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	24/02/2015	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Adição da frase sobre intercambialidade, segundo RDC nº 58/2014	VP/VPS	Comprimido revestido
24/02/2015		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2015		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2015	II – INFORMAÇÕES: – O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? – ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – POSOLOGIA E MODO DE USAR III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido

ZITROMIL®
(azitromicina di-hidratada)

NeoLatina Comércio e Indústria Farmacêutica S.A.

Pó para suspensão

600mg e 900mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

ZITROMIL®

azitromicina di-hidratada

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Pó para suspensão 600mg ou 900mg.

Embalagem com um frasco contendo o equivalente a 600mg* ou 900mg de azitromicina base + frasco plástico com diluente + seringa dosadora.

*Quantidade também da Amostra Grátis.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 5mL da suspensão, após reconstituição, contém:

azitromicina di-hidratada.....209,6mg

(equivalente a 200mg de azitromicina base)

excipientes q.s.p.....5mL

(sacarose, hiprolose, goma xantana, fosfato de sódio tribásico, ciclamato de sódio, sacarina sódica e essência de morango)

Diluentes: metilparabeno, propilparabeno e água.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zitromil® (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, 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, Zitromil® (azitromicina diidratada) 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 30mg/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 gastrointetinais, 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 30mg/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 (10mg/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 30mg/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 (12mg/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

	Dia 14	Dia 30
Erradicação bacteriológica:		
azitromicina	323/340 (95%)	255/330 (77%)
penicilina V	242/332(73%)	206/325 (63%)
Sucesso clínico		

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). (4)

Uso Adulto

Exacerbação bacterial 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 (*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 (3dias)	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%)

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 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 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 CO₂, 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)		
	Susceptível	Intermediário	Resistente
Espécies <i>Haemophilus</i>	≤ 4	-	^b
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 2	-	^b
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Estreptococos ^a	≤ 0,5	1	≥ 2

^a Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolíticos e estreptococos viridans.

^b 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 suscetível, 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

Organismo	Diâmetro da zona de inibição do disco (mm)		
	Susceptível	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 ^a	≤ 18	14-17	≥ 13

^a Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos -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 29213	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)	
	Susceptíveis	Resistentes
Espécies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
Estreptococos -hemolítico ^a	≤ 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

^a Inclui os Grupos A, B, C, G.

EUCAST = Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade 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 -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 inherentemente 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 microrganismos 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 CIM₉₀ para a maioria dos patógenos após dose única de 500mg.

Após administração oral de doses diárias de 600mg de azitromicina a concentração plasmática média (Cmáx) foi de 0,33µg/mL e 0,55µg/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 252µg/mL (± 49%) e acima de 146µg/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 AUC0-120 (8,8 µg.h/mL vs 11,7 µg.h/mL), C_{máx} (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 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 para humanos não é conhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zitromil® (azitromicina diidratada) 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, Zitromil® 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, Zitromil® 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 a *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.

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). 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 hipocalêmia 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: Zitromil® (azitromicina di-hidratada) 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 azitromicina di-hidratada 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 a azitromicina. No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução em animais não podem sempre prever a resposta humana, Zitromil® (azitromicina di-hidratada) 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.

Zitromil® (azitromicina di-hidratada) é um medicamento classificado na categoria B de risco na gravidez. Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

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 20mg de cetirizina no estado de equilíbrio não resultou em interação farmacocinética nem em alterações significativas no intervalo QT.

didanosina (dideoxinosina): a coadministração de 1200mg/dia de azitromicina com 400mg/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 1000mg e doses múltiplas de 1200mg 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.

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 diárias) e azitromicina (500mg diárias) 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 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 Cmáx resultante de ciclosporina e a AUC0-5 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 adequadamente.

efavirenz: a coadministração de uma dose única de 600mg de azitromicina e 400mg diárias 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 1200mg 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 Cmáx (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 500mg/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 (1200mg) e nelfinavir no estado de equilíbrio (750mg, 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 (500mg diários por 3 dias) na AUC e na Cmáx 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 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 1200mg de azitromicina não produziu efeito significante 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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

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.

Características do medicamento antes da reconstituição: pó homogêneo, amarelado e isento de partículas.

Cuidados de conservação do medicamento após reconstituição:

A suspensão após reconstituída 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. Agitar a suspensão antes de cada administração.

Características do medicamento após reconstituição: suspensão homogênea de cor levemente amarelada a amarelada, com odor e sabor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Zitromil® (azitromicina di-hidratada) pode ser administrado com ou sem alimentos (vide item “3. Características Farmacológicas”).

Como preparar a suspensão oral

Zitromil® (azitromicina di-hidratada) suspensão oral é apresentado na forma de pó para reconstituição.

1. Agitar vigorosamente o frasco fechado para soltar o pó do fundo.
2. Abra o frasco
3. Adicionar toda a quantidade de diluente no frasco contendo o pó.
4. Colocar a tampa interna no frasco.
5. Tampe o frasco e agite vigorosamente para obtenção de uma suspensão homogênea.

Como administrar a suspensão oral

6. Ajustar a seringa no orifício da tampa interna do frasco. A suspensão deve ser medida cuidadosamente com a seringa de dosagem fornecida na embalagem.

7. Vire o frasco de cabeça para baixo e puxar o êmbolo da seringa, até que a suspensão alcance o volume prescrito pelo médico.

8. 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 a apresentação com 900mg:

Caso a dose a ser administrada ultrapasse 10 mL, divida a dose administrando primeiramente 10 mL (1 seringa dosadora cheia), depois encha novamente a seringa até completar a quantidade restante da dose.

Exemplo: para uma dose de 12,5mL, 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 Zitromil® (azitromicina di-hidratada) corresponde a 200mg de azitromicina.

Volume total utilizável da suspensão reconstituída

Frasco de 600mg - 15 mL

Frasco de 900mg - 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.

Zitromil® (azitromicina di-hidratada) 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 1000mg, em dose oral única.

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

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

Em geral, a dose total em crianças é de 30mg/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 10mg/kg, durante 3 dias, ou a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em dose única de 10mg/kg no 1º dia e 5mg/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 30mg/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.

Faringite estreptocócica – Regimes de 3 e 5 dias Doses calculadas considerando o regime de dose de 10mg/kg/dia			
Peso	Regime de 3 dias	Regime de 5 dias	Frasco
< 15 kg:	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.	600mg
15-25 kg:	200 mg (5 mL) em dose única diária, durante 3 dias.	200 mg (5 mL) no 1º dia, seguidos por 100 mg (2,5 mL) durante 4 dias, administrados em dose única diária.	600mg
26-35 kg:	300 mg (7,5 mL) em dose única diária, durante 3 dias.	300 mg (7,5 mL) no 1º dia, seguidos por 150 mg (3,75 mL) durante 4 dias, administrados em dose única diária.	900mg
36-45 kg:	400 mg (10 mL) em dose única diária, durante 3 dias.	400 mg (10 mL) no 1º dia, seguidos por 200 mg (5 mL) durante 4 dias, administrados em dose única diária.	1200mg (2 frascos de 600mg)
Acima de 45 kg	Dose igual a de adultos	Dose igual a de adultos	1500mg (1 frasco de 600 mg + 1 frasco de 900mg)

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

Uso em Pacientes Idosos: a mesma dose utilizada em pacientes adultos pode ser utilizada em pacientes idosos. Pacientes idosos podem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de arritmias *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 filtração glomerular < 10mL/min), Zitromil® (azitromicina di-hidratada) 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 Zitromil® (azitromicina di-hidratada) com cautela.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar Zitromil® (azitromicina di-hidratada) 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

A azitromicina é bem tolerada, 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 tímido, foram relatados por pacientes recebendo azitromicina. Muitos desses eventos foram associados ao uso prolongado de altas doses em estudos clínicos. Nos casos em que informações de acompanhamento estavam disponíveis, foi observado que a maioria desses eventos foi reversível.

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

Hepatobiliar: disfunção hepática.

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

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.

Gastrintestinal: 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.

III – DIZERES LEGAIS

Registro M.S. - Pó para suspensão 600mg*: nº 1.0294.0121.004-2*

*nº de registro também da amostra grátis.

Registro M.S. - Pó para suspensão 900mg: nº 1.0294.0121.002-6

Farm. Responsável: Dr. Renato Patrício Ignácio - CRF-GO nº 9.072

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO

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



Registrado por:

NeoLatina Comércio e Indústria Farmacêutica S.A.

VPR-3 - Quadra 2-A - Módulo 20/21 - DAIA - Anápolis - GO - CEP: 75132-020

CNPJ: 61.541.132/0001-15 – Indústria Brasileira

Fabricado por:

Brainfarma Ind. Quím. e Farm. S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 – DAIA - Anápolis - GO – CEP: 75132-020

Comercializado por:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, nº 8464 - Rio de Janeiro - RJ – CEP: 22783-110



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/02/2015	0165458/15-6	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	24/02/2015	0165458/15-6	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	24/02/2015	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Adição da frase sobre intercambialidade, segundo RDC nº 58/2014.	VP/VPS	Pó para suspensão
24/02/2015		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2015		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2015	Versão inicial	VP/VPS	Pó para suspensão