

**SELIMAX<sup>®</sup> PULSO**  
**(azitromicina di-hidratada)**

Libbs Farmacêutica Ltda.

comprimido revestido

500 mg

## SELIMAX® PULSO azitromicina di-hidratada

### I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nome comercial:** Selimax® Pulso

**Nome genérico:** azitromicina di-hidratada

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos contendo 500 mg de azitromicina. Embalagem com 9 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE)

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Selimax® Pulso contém azitromicina di-hidratada equivalente a 500 mg de azitromicina base.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, amido, estearato de magnésio, crospovidona, laurilsulfato de sódio, povidona, dióxido de silício, talco, macrogol, dióxido de titânio e ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutylmetacrilato.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Selimax® Pulso é indicado para o tratamento da acne vulgar.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da azitromicina 500 mg pulso no tratamento da acne vulgar foi comprovada por uma redução estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) das lesões nas diferentes regiões da face, entre as avaliações inicial e final.

Em um estudo aberto, não randomizado, realizado em vários centros médicos do país, foram avaliados 54 pacientes, 39 homens e 15 mulheres, entre 13 a 21 anos, acne inflamatória grau 2, com o esquema terapêutico de 3 pulsos (ciclos) mensais de 500 mg. A posologia de cada pulso foi 1 cp (500mg) ao dia por 3 dias consecutivos e intervalos de 7 dias sem a medicação. A eficácia, segurança e tolerabilidade foram avaliadas na 3ª, 4ª e 5ª consultas através da “Escala de Avaliação Global da Resposta Clínica pelo Médico”, com contagem de pápulas-pústulas em 5 regiões da face. Como resultado, houve uma redistribuição dos pacientes com acne leve, de 87% ( $n=47/54$ ) antes do tratamento para 66,7% ( $n=36/54$ ) após o 3º pulso e praticamente isentos da doença ( $n=0/54$ ) antes do tratamento para 22,2% ( $n=12/54$ ) após o 3º ciclo. No final do tratamento (após o 3º pulso) observou-se uma redução média de 55,5% na contagem do número das lesões de acne. Observou-se uma variação estatisticamente significativa entre todas as consultas no número total de lesões (pápulas e pústulas),  $p < 0,001$ , com melhora clínica da acne para os pacientes. Este estudo comprovou que o esquema posológico de pulso adotado foi seguro e eficaz para o tratamento de acne vulgar.<sup>1</sup>

Outros estudos com posologias diferentes demonstraram que o uso de azitromicina para tratamento da acne vulgar também é seguro e efetivo. Em um estudo aberto, não comparativo, multicêntrico que avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade da azitromicina de 500 mg, 3 vezes por semana, por 12 semanas em 35 pacientes. Nos quais, 29 pacientes (82,9%) demonstraram uma melhora significativa nas primeiras 04 semanas, com redução de lesões papulo-pustulosas e inflamatórias em 60%. O desaparecimento máximo das lesões (80%) foi em 12 semanas.<sup>2</sup>

### Referências Bibliográficas

<sup>1</sup> Journal of Dermatological Treatment. 2008; 19: 210-215

<sup>2</sup> International Journal of Dermatology 2004, 43, 766-767

### 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 (1000 mg) isoladamente ou em combinação com azitromicina (500mg, 1000 mg e 1500 mg uma vez ao dia). A coadministração da azitromicina aumentou o intervalo QTc de maneira dependente da dose e da concentração. Em comparação à cloroquina isoladamente,

as médias máximas (95% de limite superior de confiança) do aumento de QTcF foram 5 (10) ms, 7 (12) e 9 (14) ms com coadministração de azitromicina 500 mg, 1000 mg e 1500 mg, respectivamente.

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

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

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

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

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

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

Os valores limite de susceptibilidade 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 susceptibilidade de diluição

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

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

<sup>b</sup> A ausência atual de dados sobre cepas resistentes impede a definição de qualquer categoria diferente dos suscetíveis. Se as cepas alcançam resultados MIC diferentes de 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)		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
Espécies <i>Haemophilus</i>	≥ 12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥ 26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥ 20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 18	14 - 17	≤ 13

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

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

Incubação no ar ambiente.

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

Fonte: CLSI, 2012, CLSI, 2010

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

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

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

Incubação no ar ambiente.

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

Fonte: CLSI, 2012

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

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

Organismo	Diâmetro da zona de inibição do disco (mm)	
	Suscetível	Resistente
Espécies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
Estreptococos β-hemolítico <sup>a</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

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

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

Fonte: site EUCAST.

#### EUCAST Clínica Breakpoint Tabela v 2.0, válido 2012-01 –

01www.eucast.org/. . . /EUCAST. . . /Breakpoint\_table\_v\_2.0\_120221.pdf

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

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

Os organismos que comumente são sensíveis à azitromicina incluem:

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

bactérias aeróbicas e facultativas Gram-positivas, em particular entre *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *S. pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP).

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

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

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

Patógenos oportunistas associados com infecção pelo HIV: MAC\*, e os 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 administração oral em humanos, a azitromicina é amplamente distribuída pelo organismo. A biodisponibilidade oral 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 alcance dos picos de concentração plasmática é de duas a três horas.

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

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.

Estudos de farmacocinética em humanos demonstraram níveis acentuadamente maiores de azitromicina nos tecidos do que no plasma (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma), indicando que o fármaco se liga fortemente aos tecidos. A concentração nos tecidos-alvo, assim como pulmões, amígdalas e próstata, excede a CIM90 para a maioria dos patógenos após dose única de 500 mg.

Após administração oral de doses diárias de 600 mg de azitromicina, a concentração plasmática média ( $C_{\text{máx}}$ ) foi de 0,33 µg/mL e 0,55 µg/mL nos dias 1 e 22, respectivamente. O pico médio de concentração observado em leucócitos, no maior local de disseminação da *Mycobacterium avium-intracellulare*, foi de 252 µg/mL ( $\pm$  49%) e acima de 146 µg/mL ( $\pm$  33%) em 24 horas no estado de equilíbrio.

**Eliminação:** a excreção é 50% biliar e 4% renal na forma inalterada. A meia-vida plasmática está entre 11 e 14 horas (oito e 24 horas após dose única); a meia-vida tecidual está entre dois e quatro dias.

Aproximadamente 12% da dose administrada intravenosamente é excretada na urina em até três dias como fármaco inalterado, sendo a maior parte nas primeiras 24 horas. A excreção biliar constitui a principal via de eliminação da azitromicina como fármaco inalterado após a administração oral. Concentrações muito altas de azitromicina inalterada foram encontradas na bile de seres humanos, juntamente com dez metabólitos formados por N- e O-desmetilação, por hidroxilação dos anéis de desosamina e aglicona e pela clivagem do conjugado de cladinose. A comparação das análises cromatográficas (HPLC) e microbiológicas nos tecidos sugere que os metabólitos não participam da atividade microbiológica da azitromicina.

### Farmacocinética em pacientes do grupo de risco

**Idosos:** em voluntários idosos (> 65 anos), foi observado leve aumento nos valores da área sob a curva (ASC) após regime de cinco dias quando comparado ao de voluntários jovens (< 40 anos), mas esse 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 de 10-80 mL/min) não foi afetada quando administrada em dose única de 1 g de azitromicina de liberação imediata. Diferenças estatisticamente significativas na  $ASC_{0-120}$  (8,8 µg.h/mL vs 11,7 µg.h/mL),  $C_{\text{máx}}$  (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 função hepática normal. Nesses pacientes, o *clearance* de azitromicina na urina parece estar aumentado, possivelmente para compensar o *clearance* hepático reduzido.

### Dados de Segurança Pré-Clínicos

Foi observada fosfolipidose (acúmulo intracelular de fosfolípidos) em vários tecidos (por ex. olhos, gânglios da raiz dorsal, fígado, bexiga, rins, baço e/ou pâncreas) de ratos, camundongos e cachorros após doses múltiplas de azitromicina. A fosfolipidose foi observada em um grau similar nos tecidos de ratos e cachorros neonatos. Foi demonstrado que o

efeito é reversível após descontinuação do tratamento com azitromicina. A significância da descoberta para animais e para humanos não é conhecida.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Selimax<sup>®</sup> Pulso é contraindicado se você tiver história de hipersensibilidade (reações alérgicas) à azitromicina, eritromicina ou a qualquer antibiótico macrolídeo (classe de antibióticos à qual pertence a azitromicina), cetolídeo ou a qualquer componente da fórmula.

**Este medicamento não é indicado para menores de 12 anos.**

#### 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, Selimax<sup>®</sup> Pulso 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, Selimax<sup>®</sup> Pulso 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 (ver 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, (ver 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 hipocalcemia e hipomagnesemia;

Pacientes com bradicardia, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca clinicamente relevante;

Pacientes idosos: pacientes idosos podem ser mais suscetíveis aos efeitos droga-associados no intervalo QT.

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

Não há evidências de que Selimax<sup>®</sup> Pulso 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, Selimax<sup>®</sup> Pulso 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.



**Selimax® Pulso é um medicamento classificado na categoria B de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Uso em Idosos:** ver item “8. Posologia e Modo de Usar”.

**Uso em Crianças:** ver item “8. Posologia e Modo de Usar”.

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

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**antiácidos:** não se espera que a administração de antiácidos orais afete a disposição da azitromicina administrada por via intravenosa.

**cetirizina:** em voluntários saudáveis, a coadministração de azitromicina em um regime de 5 dias com 20 mg de cetirizina no estado de equilíbrio, não resultou em interação farmacocinética nem em alterações significativas no intervalo QT.

**didanosina (dideoxinosina):** a coadministração de 1200 mg/dia de azitromicina com 400 mg/dia de didanosina em 6 indivíduos HIV-positivos parece não ter afetado a farmacocinética do estado de equilíbrio da didanosina, quando esta foi comparada ao placebo.

**digoxina:** a administração concomitante de antibióticos macrolídeos incluindo azitromicina com substratos de P-glicoproteína, tais como digoxina, tem sido relatadas que 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 (ver item “5. Advertências e Precauções”).

**zidovudina:** doses únicas de 1000 mg e doses múltiplas de 1200 mg ou 600 mg de azitromicina tiveram um pequeno efeito na farmacocinética plasmática ou na excreção urinária da zidovudina ou de seu metabólito glicuronídeo. Entretanto, a administração de azitromicina aumentou as concentrações do metabólito clinicamente ativo, a zidovudina fosforilada, nas células mononucleares do sangue periférico. O significado clínico deste resultado ainda não foi elucidado; porém, pode beneficiar os pacientes. A azitromicina não interage significativamente com o sistema do citocromo P450 hepático. Acredita-se que não há participação da azitromicina nas interações farmacocinéticas medicamentosas como observado com a eritromicina e outros macrolídeos. A indução ou inativação do citocromo P450 hepático via complexo citocromo-metabólito não ocorre com a azitromicina.

Foram conduzidos estudos farmacocinéticos entre a azitromicina e os seguintes fármacos conhecidos por participarem significativamente do metabolismo mediado pelo citocromo P450:

**atorvastatina:** a coadministração de atorvastatina (10 mg diários) e azitromicina (500 mg diários) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina (baseado em testes de inibição de HMG-CoA redutase). No entanto, em experiência pós-comercialização tem sido relatados casos de rabdomiólise em pacientes recebendo azitromicina com estatinas.

**carbamazepina:** em um estudo de interação farmacocinética em voluntários saudáveis, 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 saudáveis. 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 saudáveis que receberam doses orais de 500 mg/dia de azitromicina por 3 dias e, então, dose única oral de 10 mg/kg de ciclosporina, a C<sub>máx</sub> resultante de ciclosporina e a AUC<sub>0-5</sub> foram consideradas significativamente elevadas. Consequentemente, deve-se ter cuidado antes de considerar o uso concomitante destes fármacos. Se for necessária a coadministração, os níveis de ciclosporina devem ser monitorados e a dose deve ser ajustada adequadamente.

**efavirenz:** a coadministração de uma dose única de 600 mg de azitromicina e 400 mg diários de efavirenz, durante 7 dias, não resultou em interações farmacocinéticas clinicamente significativas. Nenhum ajuste de dose é necessário quando a azitromicina for coadministrada com efavirenz.

**fluconazol:** a coadministração de uma dose única de 1200 mg de azitromicina não alterou a farmacocinética de uma dose única de 800 mg de fluconazol. A exposição total e a meia-vida da azitromicina não foram alteradas pela coadministração

de fluconazol; porém, foi observada uma diminuição clinicamente insignificante na  $C_{\text{máx}}$  (18%) da azitromicina. Nenhum ajuste de dose é necessário quando estes fármacos são coadministrados.

**indinavir:** a coadministração de uma dose única de 1200 mg de azitromicina não produziu efeito clinicamente significativo na farmacocinética do indinavir, quando administrado em doses de 800 mg, 3 vezes ao dia, durante 5 dias. Nenhum ajuste de dose é necessário quando a azitromicina for coadministrada com indinavir.

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

**midazolam:** em voluntários sadios, a coadministração de azitromicina 500 mg/dia, por 3 dias, não causou alterações clinicamente significativas na farmacocinética e na farmacodinâmica de uma dose única de 15 mg de midazolam.

**nelfinavir:** a coadministração de azitromicina (1200 mg) e nelfinavir no estado de equilíbrio (750 mg, a cada 8 horas) resultou em um aumento da concentração de azitromicina. Nenhum evento adverso clinicamente significativo foi observado e não é necessário ajuste de dose.

**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 (ver item “9. Reações Adversas”).

**sildenafil:** em voluntários masculinos normais e sadios, não houve evidência de efeito da azitromicina (500 mg diários por 3 dias) na AUC e na  $C_{\text{máx}}$  da sildenafil ou do seu principal metabólito circulante.

**terfenadina:** estudos farmacocinéticos não demonstraram evidência de interação entre a azitromicina e a terfenadina. Foram relatados raros casos em que a possibilidade dessa interação não poderia ser totalmente excluída; contudo, não existem evidências consistentes de que tal interação tenha ocorrido.

**teofilina:** não há evidência de interação farmacocinética clinicamente significativa quando a azitromicina e a teofilina são coadministradas em voluntários sadios.

**triazolam:** em 14 voluntários sadios a coadministração de azitromicina 500 mg no dia 1 e 250 mg no dia 2 com 0,125 mg de triazolam no dia 2, não produziu efeito significativo em qualquer variável farmacocinética do triazolam comparada ao triazolam e placebo.

**trimetoprima/sulfametoxazol:** a coadministração de trimetoprima e sulfametoxazol (160 mg/ 800 mg), durante 7 dias, com 1200 mg de azitromicina não produziu efeito significativo nos picos de concentrações, na exposição total ou excreção urinária tanto de trimetoprima quanto de sulfametoxazol no 7º dia de tratamento. As concentrações séricas de azitromicina foram similares às observadas em outros estudos. Nenhum ajuste de dose é necessário.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.**

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

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

Os comprimidos são revestidos, oblongos, biconvexos, de cor branca e gravados com “Selimax 500mg”.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Selimax® Pulso deve ser administrado em dose única diária.

Os comprimidos revestidos podem ser administrados a qualquer hora do dia, inclusive com as refeições, uma vez que não foi observada qualquer diminuição significativa na biodisponibilidade da azitromicina quando administrada concomitantemente com uma refeição rica em gorduras. A posologia está descrita abaixo.

**Adultos e crianças acima de 12 anos:** para o tratamento da acne vulgar, a azitromicina deve ser administrada de forma intermitente em três ciclos de 500 mg/d: primeiro ciclo de um comprimido ao dia por três dias e sete dias de intervalo; segundo ciclo de um comprimido ao dia por três dias com sete dias de intervalo; e terceiro ciclo de um comprimido ao dia por três dias.

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

**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), Selimax® Pulso deve ser administrado com cautela (ver 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 (ver item “5. Advertências e Precauções”).

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS



A azitromicina é bem tolerada, apresentando baixa incidência de reações adversas.

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

**Reações raras:** reações alérgicas (dispneia; inchaço de face, boca, pescoço, mãos e pés; exantema), anafilaxia, tontura, cefaleia (ver item “5. Advertências e Precauções”).

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

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

**Ouvido e labirinto:** disfunções auditivas, incluindo perda de audição, surdez e/ou tinido, foram relatados por pacientes recebendo azitromicina. Muitos desses eventos foram associados ao uso prolongado de altas doses em estudos clínicos. Nos casos em que informações de acompanhamento estavam disponíveis, foi observado que a maioria desses eventos foi reversível.

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

**Hepatobiliar:** disfunção hepática.

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

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

**Infecções e infestações:** monilíase e vaginite.

**Sanguíneo e linfático:** trombocitopenia.

**Sistema imunológico:** anafilaxia (raramente fatal) (ver 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 destes 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*. (ver item “5. Advertências e Precauções”).

**Vascular:** hipotensão.

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

**Hepatobiliar:** hepatite e icterícia colestática foram relatadas, assim como casos raros de necrose hepática e insuficiência hepática, a qual resultou em morte (ver 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:** astenia, cansaço, mal-estar.

Mudança de cor e quantidade de urina, urina escurecida ou fezes claras; placas esbranquiçadas na boca ou nos lábios e corrimento vaginal também foram relatados.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](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, sintomáticas e lavagem gástrica.

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

## III – DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.0033.0164

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

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes– SP

Indústria Brasileira

[www.libbs.com.br](http://www.libbs.com.br)

**Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/06/2014.**



 08000-135044  
[libbs@libbs.com.br](mailto:libbs@libbs.com.br)

### 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
30/06/2014		10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014		10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	Adequação à RDC 47/09	VP/VPS	Não se aplica