

azitromicina monoidratada



**Antibióticos do Brasil Ltda.
pó liofilizado para solução para infusão
500 mg**

azitromicina monoidratada

“Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999”

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: azitromicina monoidratada

APRESENTAÇÕES

azitromicina monoidratada 500 mg: cada frasco-ampola contém 500 mg de azitromicina na forma de pó liofilizado para solução para infusão. Embalagem contendo 10 frascos-ampola.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: SOMENTE PARA INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de azitromicina monoidratada contém o equivalente a 500 mg de azitromicina base.

Excipientes: ácido cítrico monoidratado e hidróxido de sódio ^a.

^a - para ajuste de pH.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Azitromicina monoidratada é indicada para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade causada por organismos suscetíveis, incluindo *Legionella pneumophila*, em pacientes que requerem tratamento intravenoso inicial.

Azitromicina monoidratada também é indicada para o tratamento de doença inflamatória pélvica causada por organismos suscetíveis (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*), em pacientes que requerem tratamento intravenoso inicial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da Pneumonia Adquirida na Comunidade

Em um estudo aberto, não-comparativo, os pacientes receberam azitromicina por infusão IV (durante 2 a 5 dias), seguida por azitromicina por via oral (até completar um ciclo terapêutico de 7 a 10 dias) para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade. O índice de sucesso clínico (cura + melhora) em 10–14 dias após o tratamento foi de 88% (74/84) e em 4–6 semanas foi de 86% (73/85) entre os pacientes avaliados.

Em um estudo aberto, comparativo, randomizado, envolvendo a azitromicina (IV seguida por tratamento oral) versus cefuroxima (IV seguida por tratamento oral, associada à eritromicina, conforme a necessidade) para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, não foram observadas diferenças estatísticas entre esses tratamentos.

Esses dois estudos indicaram uma frequência global de cura de 84% (16/19) para pacientes sorologicamente positivos para *Legionella pneumophila*. Além disso, em um estudo aberto, não comparativo, os pacientes diagnosticados como positivos para *Legionella pneumophila* (sorogrupo 1), por meio de um teste urinário específico para detecção de抗ígenos, foram tratados com azitromicina por via IV, seguida por azitromicina oral.

Após 10–14 dias, 16 dos 17 pacientes avaliáveis estavam clinicamente curados e, após 4–6 semanas, 20 de 20 pacientes avaliáveis estavam clinicamente curados. A azitromicina mostrou-se tão efetiva quanto a associação ácido clavulânico/amoxicilina para o tratamento de infecções do trato respiratório inferior. A dose de azitromicina foi de 500 mg no primeiro dia, seguida de 250 mg nos 4 dias seguintes; a dose de ácido clavulânico/amoxicilina de 125/500 mg a cada 8 horas. A taxa de resposta clínica foi de 92% e 87%, respectivamente. A diferença não foi estatisticamente significativa.

A azitromicina (500 mg/dia no primeiro dia e 250 mg/dia nos 4 dias seguintes) mostrou-se tão efetiva quanto cefaclor (500 mg, 3 vezes ao dia, por 10 dias) para o tratamento de bronquite, pneumonia e exacerbão de doença pulmonar obstrutiva crônica. Em um estudo realizado com 272 pacientes com pneumonia, que foram randomizados, observou-se cura clínica em 96% com azitromicina e 94% com cefaclor. *H. influenzae* foi significativamente melhor tratado com azitromicina (94,5% vs 61,1%).

A azitromicina mostrou-se mais efetiva para o tratamento de crianças com pneumonia adquirida na comunidade.

Cento e dez crianças, de 1 mês a 14 anos, foram separadas em 2 grupos: com pneumonia clássica e com pneumonia atípica. Os pacientes com pneumonia clássica foram randomizados em 2 grupos terapêuticos: amoxicilina (75 mg/kg/dia, 7 dias) ou azitromicina (10 mg/kg/dia, 3 dias). Os pacientes com pneumonia atípica também foram randomizados: azitromicina (10 mg/kg/dia, 3 dias) e eritromicina (50 mg/kg/dia, 14 dias). Após 7 dias do início do tratamento, entre as crianças portadoras de pneumonia atípica, a normalização do RX foi mais frequente nas que usaram azitromicina do que nas que usaram amoxicilina (81% vs 60,9%, p=0,009). A mesma performance foi observada entre as crianças com pneumonia atípica que foram reavaliadas no 14º dia após o tratamento: 100% das que usaram azitromicina apresentavam RX normal vs 81% das que haviam usado eritromicina (p=0,059). Resultados semelhantes foram observados em relação ao tempo até a interrupção da tosse (3,6 + 1,9 dias nos que usaram azitromicina vs 5,5 + 3,6 dias nos que usaram eritromicina, p=0,02). Somente 3 crianças, do grupo da eritromicina, apresentaram eventos adversos (diarreia).

Tratamento de Doença Inflamatória Pélvica

Os resultados de um estudo aberto indicam que três esquemas terapêuticos (azitromicina versus azitromicina/metronidazol versus doxiciclina, metronidazol, cefoxitina e probenecida) foram comparáveis em termos de eficácia e segurança para o tratamento de mulheres com doença inflamatória pélvica aguda. Em um outro estudo comparativo, aberto, envolvendo pacientes com doença inflamatória pélvica aguda, as pacientes foram tratadas com azitromicina IV/oral versus azitromicina IV mais metronidazol IV/oral versus doxiciclina oral mais co-amoxiclav IV/oral. Esses esquemas terapêuticos também foram comparáveis em termos de eficácia e segurança. Os dados originados desses estudos mostraram um índice de sucesso clínico global (cura + melhora) maior ou igual a 97% em todos os grupos terapêuticos ao final do tratamento, com 96% ou mais dos patógenos erradicados. No acompanhamento, um número equivalente ou maior que 90% dos patógenos foram erradicados.

Referências Bibliográficas

- (1) Clinical Expert Report: Azithromycin IV (Intravenous) in the Treatment of Community Acquired Pneumonia and Pelvic Inflammatory Disease. IRD Azithromycin Powder for Solution for Infusion, Part I, Volume 1, August 2000, p. 33-88.
- (2) Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD, Efficacy and Safety of Azithromycin as Monotherapy or Combined with Metronidazole Compared with Two Standard Multidrug Regimens for the Treatment of Acute Pelvic. *Journal of International Medical Research* 2003; 31: 45-54.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Modo de ação:

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

A azitromicina liga-se ao 23S rRNA da subunidade ribossômica 50S. Desta forma, bloqueia a síntese proteica pela inibição do passo de transpeptilação / translocação da síntese proteica e pela inibição da montagem da subunidade ribossônica 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 (500 mg, 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 isolada, as médias máximas (95% de limite superior de confiança) do aumento de QTcF foram 5 (10) ms, 7 (12) ms e 9 (14) ms com coadministração de azitromicina 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 ribossônica mais importante que determina a ligação reduzida dos macrolídeos é pós-transcricional (N6)-dimetilação de adenina no nucleotídeo A2058 (sistema de numeração *Escherichia 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 ribossônica se sobrepõem à dos macrolídeos: as lincosamidas (incluindo a clindamicina), e as estreptograminas B (que incluem, por exemplo, o componente quinupristina de quinupristina / dalfopristina).

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

As bombas de efluxo ocorrem em diversas espécies, incluindo as bactérias Gram-negativas, tais como *Haemophilus influenzae* (onde podem determinar concentração inibitória mínima [CIM] 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 suscetibilidade *in vitro* de bactérias à azitromicina

Os testes de suscetibilidade devem ser realizados utilizando métodos laboratoriais padronizados, tais como aqueles descritos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Estes incluem os métodos de diluição (determinação CIM) e métodos de suscetibilidade de disco. Ambos, o CLSI e o Comitê Europeu para Testes de Suscetibilidade 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 anaeróbicos, 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 CIM (mg/L)		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
Espécies <i>Haemophilus</i>	≤ 4	-	^a b
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 2	-	^a b
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Estreptococos ^a	≤ 0,5	1	≥ 2

^a Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos beta-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 CIM diferentes de suscetível, devem ser enviadas a um laboratório de referência para testes adicionais.

Incubação no ar ambiente.

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

Fonte: CLSI, 2012; CLSI, 2010

A suscetibilidade 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 15 mcg de azitromicina. Os critérios de interpretação para as zonas de inibição, estabelecidos pelo CLSI com base em sua correlação com as categorias de suscetibilidade CIM, 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 beta-hemolíticos e estreptococos viridans.

Incubação no ar ambiente.

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; 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 Suscetibilidade da azitromicina (CLSI)

Organismo	Microdiluição em caldo CIM	
		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 mcg)		
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; CIM = Concentração inibitória mínima; mm = milímetros.

Fonte: CLSI, 2012

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

Valores limite de suscetibilidade EUCAST para a azitromicina

	CIM (mg/L)	
	Suscetível	Resistente
Espécies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
Estreptococos beta-hemolíticos ^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; CIM = 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

Espectro antibacteriano:

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

A azitromicina demonstra resistência cruzada com isolados Gram-positivos resistentes à eritromicina. Como acima discutido, algumas modificações ribossômicas determinam a resistência cruzada com outras classes de antibióticos cujos locais de ligação ribossômica se sobreponem 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 suscetibilidade 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 suscetíveis à azitromicina incluem:

Bactérias aeróbicas e facultativas Gram-positivas (isolados suscetíveis à eritromicina): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae**, *S. pneumoniae** e *Streptococcus pyogenes**, outros estreptococos beta-hemolíticos (Grupos C, F, G), e estreptococos 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-positivas: *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*.

Anaeróbicos: *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 os pulmões, amígdalas e próstata, excede a CIM₅₀ 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 mcg/mL e 0,55 mcg/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 mcg/mL ($\pm 49\%$) e acima de 146 mcg/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 administração oral. Concentrações muito altas de azitromicina inalterada foram encontradas na bile de humanos, juntamente com 10 metabólitos, formados por N- e O-desmetilação, hidroxilação dos anéis de desosamina e aglicona, e clivagem do conjugado de cladinose. A comparação das análises cromatográficas (HPLC) e microbiológicas nos tecidos sugere que os metabólitos não participam da atividade microbólica da azitromicina.

Farmacocinética em Pacientes do Grupo de Risco:

Idosos: em voluntários idosos (> 65 anos) foi observado um leve aumento nos valores da AUC após um regime de 5 dias, quando comparado ao de voluntários jovens (< 40 anos), mas este aumento não foi considerado clinicamente significativo, sendo que neste caso o ajuste de dose não é recomendado.

Insuficiência Renal: a farmacocinética da azitromicina em indivíduos com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular 10 – 80 mL/min) não foi afetada quando administrada em dose única de 1 g de azitromicina de liberação imediata. Diferenças estatisticamente significativas na AUC_{0-120} (8,8 mcg.h/mL vs 11,7 mcg.h/mL), $C_{\text{máx}}$ (1,0 mcg/mL vs 1,6 mcg/mL) e *clearance* renal (2,3 mL/min/kg vs 0,2 mL/min/kg) foram observadas entre o grupo com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min) e o grupo com função renal normal.

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 fosfolipose (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 fosfolipose 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

Azitromicina monoidratada é contraindicada a indivíduos com hipersensibilidade à azitromicina, à eritromicina, a qualquer antibiótico macrolídeo, cetolídeo ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

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

Hepatotoxicidade

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

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

Derivados de ergotamina

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

Entretanto, devido a possibilidade teórica de ergotismo, azitromicina monoidratada 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 a *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 requerer colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos. É necessário cuidado médico nestes casos.

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.

Azitromicina monoidratada pó liofilizado para solução para infusão deve ser reconstituída e diluída conforme orientação e administrada por infusão intravenosa durante um período não inferior a 1 hora. **Não administrar por via intramuscular ou intravenosa direta** (vide “Administração”). Todos os voluntários que receberam a solução reconstituída de azitromicina em uma concentração igual a 2 mg/mL, apresentaram reações no local da infusão. Portanto, devem ser evitadas concentrações mais elevadas. Azitromicina monoidratada não deve ser usada por outra via de administração que não a intravenosa.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não há evidências de que azitromicina monoidratada possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

Uso Durante a Gravidez

Estudos reprodutivos em animais foram realizados com doses até a concentração moderadamente tóxica para a mãe. Nestes estudos não foram encontradas evidências de danos ao feto devido 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, azitromicina monoidratada só deve ser usada durante a gravidez se houver clara necessidade.

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

Uso Durante a Lactação

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.

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

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

digoxina: tem sido relatado que a administração concomitante de antibióticos macrolídeos incluindo azitromicina com substratos de P-glicoproteína, tais como digoxina, resulta em um aumento dos níveis séricos do substrato P-glicoproteína. Portanto, se a azitromicina e substratos P-gp, como digoxina, são administrados

concomitantemente, deve ser considerada a possibilidade de elevadas concentrações de digoxina no soro. São necessárias a monitoração clínica dos níveis de digoxina no soro durante o tratamento com azitromicina e após a sua descontinuação.

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

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

Foram conduzidos estudos farmacocinéticos entre a azitromicina e os seguintes fármacos conhecidos por participarem significativamente 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 sadios, não foram observados efeitos significativos nos níveis plasmáticos da carbamazepina ou de seus metabólitos ativos em pacientes que receberam azitromicina concomitantemente.

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

anticoagulantes orais do tipo cumarínicos: em um estudo de interação farmacocinética, a azitromicina não alterou o efeito anticoagulante de uma dose única de 15 mg de varfarina, quando administrada a voluntários sadios. No período pós-comercialização, foram recebidos relatos de potencialização da anticoagulação, subsequente à coadministração de azitromicina e anticoagulantes orais do tipo cumarínicos. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, deve-se levar em consideração a frequência com que é realizada a monitoração do tempo de protrombina quando a azitromicina é utilizada em pacientes recebendo anticoagulantes orais do tipo cumarínicos.

ciclosporina: em um estudo de farmacocinética com voluntários sadios que receberam doses orais de 500 mg/dia de azitromicina por 3 dias e, então, dose única oral de 10 mg/kg de ciclosporina, a $C_{\text{máx}}$ resultante de ciclosporina e a AUC_{0-5} foram consideradas significativamente elevadas. Consequentemente, deve-se ter cuidado antes de considerar o uso concomitante destes fármacos. Se for necessária a coadministração, os níveis de ciclosporina devem ser monitorados e a dose deve ser ajustada adequadamente.

efavirenz: a coadministração de uma dose única de 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 (vide item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

sildenafil: em voluntários masculinos normais e sadios, não houve evidência de efeito da azitromicina (500 mg diários por 3 dias) na AUC e na $C_{\text{máx}}$ 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/sulfametoxzol: a coadministração de trimetoprima e sulfametoxzol (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 sulfametoxzol 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

Azitromicina monoidratada deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegida da umidade e pode ser utilizada por 24 meses a partir da data de fabricação. Mantenha os frascos-ampola na embalagem original até a utilização.

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.

O produto reconstituído de acordo com as instruções (vide “**Reconstituição**”) é química e fisicamente estável durante 24 horas quando armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Quando diluído de acordo com as instruções (vide “**Diluição**”), a solução diluída é física e quimicamente estável durante 24 horas quando armazenada em temperatura ambiente (15°C a 30°C), ou durante 7 dias se armazenada sob refrigeração (2°C a 8°C).

Características físicas e organolépticas:

Aspecto do pó: pó liofilizado branco a quase branco.

Características da solução após reconstituição e após diluição: solução límpida e incolor visualmente livre de material não dissolvido, e livre de partículas de matéria estranha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

Azitromicina monoidratada pó liofilizado para solução para infusão, é apresentada em frascos-ampola para uso único. O conteúdo do frasco deve ser reconstituído (vide “**Reconstituição**”) e na sequencia diluído (vide “**Diluição**”) para produzir uma solução de concentração final de azitromicina igual a 1 mg/mL ou 2 mg/mL.

ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolha para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

AZITROMICINA 500 mg - INFUSÃO INTRAVENOSA

Reconstituição

Diluente: água para injetáveis.

Volume: 4,8 mL.

Adicionar o diluente e agitar até completa dissolução do pó. Uma vez que os frascos-ampola de azitromicina monoidratada pó liofilizado para solução para infusão, são embalados à vácuo, recomenda-se o uso de uma seringa convencional de 5 mL (não-automática) para assegurar a aplicação da quantidade exata de 4,8 mL de água para injetáveis. Cada mL da solução reconstituída contém aproximadamente 100 mg de azitromicina.

Aparência da solução reconstituída: incolor.

Estabilidade após reconstituição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

Diluição

Diluente: cloreto de sódio 0,9%; cloreto de sódio 0,45%; glicose 5%; Solução de Ringer Lactato; glicose 5% em cloreto de sódio 0,45% com 20 mEq de cloreto de potássio; glicose 5% em Solução de Ringer Lactato; glicose 5% em cloreto de sódio 0,3% ou Glicose 5% em cloreto de sódio 0,45%.

Volume: em quantidade (mL) adequada para se obter a concentração final desejada.

<i>Concentração Final da Solução para Infusão (mg/mL)</i>	<i>Quantidade do Diluente (mL)</i>
1 mg/mL	500 mL
2 mg/mL	250 mL

Aparência da solução diluída: incolor.

Estabilidade após diluição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

Sob refrigeração (2°C a 8°C): 7 dias.

Administração

Azitromicina monoidratada pó liofilizado para solução para infusão, após reconstituição e diluição, destina-se à administração por infusão intravenosa.

Azitromicina monoidratada não deve ser administrada por via intramuscular ou intravenosa direta.

A concentração da solução para infusão (após reconstituição e diluição) e a velocidade de infusão de azitromicina monoidratada pó liofilizado para solução para infusão, devem ser equivalentes a 1 mg/mL durante 3 horas, ou 2 mg/mL durante 1 hora. Uma dose intravenosa de 500 mg de azitromicina deve ser infundida em no mínimo 1 hora.

Os medicamentos para administração parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de micropartículas antes da administração. Se houver evidência de micropartículas nos líquidos reconstituídos, a solução deve ser descartada.

Incompatibilidades

A solução reconstituída de azitromicina monoidratada pó liofilizado para solução para infusão, deve ser diluída seguindo as instruções e utilizando uma das soluções de infusão compatíveis descritas anteriormente.

OUTRAS SUBSTÂNCIAS, ADITIVOS OU MEDICAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA NÃO DEVEM SER ADICIONADOS A AZITROMICINA MONOIDRATADA, NEM ADMINISTRADOS SIMULTANEAMENTE POR INFUSÃO NA MESMA LINHA INTRAVENOSA.

Posologia

Cada frasco-ampola de azitromicina monoidratada contém o equivalente a 500 mg de azitromicina base.

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

Para o tratamento de pacientes adultos com doença inflamatória pélvica causada por organismos suscetíveis, a dose recomendada de azitromicina é de 500 mg em dose única diária, por infusão intravenosa, durante 1 ou 2 dias. O tratamento intravenoso deve ser seguido por azitromicina via oral, em dose única diária de 250 mg até completar um ciclo terapêutico de 7 dias. A substituição do tratamento intravenoso para o tratamento oral deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a resposta clínica. Caso haja suspeita da presença de microrganismos anaeróbicos na infecção, um antimicrobiano anaerobicida pode ser administrado em associação à azitromicina.

Administração intravenosa: após reconstituição e diluição, a via de administração recomendada para azitromicina monoidratada é apenas infusão intravenosa.

Não administrar por via intramuscular ou intravenosa direta (vide “**Administração**” e item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

A concentração da solução para infusão (após reconstituição e diluição – vide “**Administração**”) e a velocidade de infusão de azitromicina monoidratada devem ser equivalentes a 1 mg/mL durante 3 horas ou 2 mg/mL durante 1 hora. Uma dose intravenosa de 500 mg de azitromicina deve ser infundida em no mínimo 1 hora.

Uso em Crianças

Não foram estabelecidas a eficácia e a segurança de azitromicina monoidratada no tratamento de infecções em crianças.

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 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), azitromicina monoidratada deve ser administrada com cautela (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e vide 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

O plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Azitromicina monoidratada 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.

Local de Aplicação: dor local e inflamação no local da infusão.

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

Infecções e Infestações: monilíase e vaginite.

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.

Foram relatados casos raros de distúrbio e/ou perda de paladar/olfato.

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

Cardíaco: palpitações e arritmias incluindo taquicardia ventricular foram relatadas. 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* (erupção cutânea), fotossensibilidade, edema, urticária e angioedema. Foram relatados raros casos de reações dermatológicas graves incluindo eritema multiforme, síndrome de *Stevens Johnson* (SJS), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reações Adversas a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

Músculo-Esquelético e Tecido Conjuntivo: artralgia.

Renal e Urinário: nefrite intersticial e disfunção renal aguda.

Geral: 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

MS 1.5562.0036

Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior

CRF-SP 63.058

Fabricado por:

Gland Pharma Limited

Hyderabad, Andhra Pradesh - Índia

Importado por:

Antibióticos do Brasil Ltda

Rod. Professor Zeferino Vaz SP-332, Km 135 - Cosmópolis-SP

CNPJ 05.439.635/0001-03

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



Anexo B
Histórico de alteração da 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
		10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Características farmacológicas - Advertências e Precauções - Reações adversas - Dizeres Legais	VPS	pó liofilizado para solução para infusão – 500 mg
06/05/2015	0395192/15-8	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2015	0395192/15-8	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	Pó liofilizado para solução para infusão 500 mg