

Azitromicina dihidratada

Antibiótico macrolídeo

Fator de correção: não se aplica

Fator de equivalência: 1,05

CAS: 117772-70-0

FM: C₃₈H₇₂N₂O₁₂.2H₂O

PM: 785,03

USO ORAL

USO HUMANO – Adulto e pediátrico

USO VETERINÁRIO

A Azitromicina é indicada 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, Azitromicina é indicada no tratamento de infecções genitais não complicadas devido a *Chlamydia trachomatis*. É também indicada 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.

Propriedades

USO HUMANO

- Tratamento de infecções cutâneas
- Acne vulgar
- Infecções ósseas
- Infecções geniturinárias
- Pneumonias
- Septicemias por anaeróbios
- Estafilococos e estreptococos

Propriedades

USO VETERINÁRIO

- Tratamento bactérias Gram-positivas e anaeróbicas
- Tratamento Chlamydia e toxoplasma

Mecanismo de ação

A azitromicina é o primeiro antibiótico da subclasse dos macrolídeos, conhecida como azalídeos e é quimicamente diferente da eritromicina. É obtida através da inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina A. O nome químico da azitromicina é 9-deoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. O peso molecular é 749,0. A azitromicina liga-se ao 23S rRNA da subunidade ribossômica 50S. Desta forma, bloqueia a síntese proteica pela inibição do passo de transpeptidação/translocação da síntese proteica e pela inibição da montagem da subunidade ribossômica 50S.

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.

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.

Insuficiência Renal

A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular 10 – 80mL/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 (2,3mL/min/kg vs 0,2mL/min/kg) foram observadas entre o grupo com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10mL/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.

Resultados de eficácia (HUMANO)

Uso pediátrico

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 antígenos, foram tratados com azitromicina por via IV, seguida por azitromicina oral. Após 10–14 dias, 16 dos 17 pacientes avaliáveis estavam clinicamente curados e, após 4–6 semanas, 20 de 20 pacientes avaliáveis estavam clinicamente curados. A azitromicina mostrou-se tão efetiva quanto a associação com 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 exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica. Em um estudo realizado com 272 pacientes com pneumonia, que foram randomizados, observou-se cura clínica em 96% com azitromicina e 94% com cefaclor. *H. influenzae* foi significativamente melhor tratado com azitromicina (94,5% vs 61,1%). 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 14° 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.

Otite média aguda

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

Protocolo 01:

Em um estudo controlado, duplo-cego, de otite média aguda realizado nos Estados Unidos, a azitromicina (10 mg/kg no Dia 1, seguido por 5 mg/kg nos Dias 2-5) foi comparada a amoxicilina/clavulanato de potássio (4:1). Entre os 553 pacientes que foram avaliados quanto à eficácia clínica, a taxa de sucesso clínico no Dia 11 foi de 88% para azitromicina e de 88% para o agente controle. Entre os 521 pacientes avaliados na visita do Dia 30, a taxa de sucesso foi de 73% para azitromicina e de 71% para o agente controle.

Protocolo 02:

Em um estudo clínico e microbiológico não comparativo realizado nos Estados Unidos, onde foram encontradas taxas significativas de produção de organismos beta-lactamase (35%), 131 pacientes foram avaliados para eficácia clínica. Na visita do dia 11, a taxa de sucesso clínico combinado (ou seja, cura e melhora) na foi de 84% para azitromicina. Para os 122 pacientes que foram avaliados no dia 30 da visita, a taxa de sucesso clínico foi de 70% para azitromicina. As determinações microbiológicas foram feitas na visita pré-tratamento. A microbiologia não foi reavaliada em visitas posteriores. As seguintes taxas de sucesso clínico foram obtidas a partir do grupo avaliado:

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

Protocolo 03:

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

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

Eficácia utilizando azitromicina por 3 dias (10 mg/kg/dia)

Protocolo 04

Em um estudo duplo-cego, controlado e randomizado de otite média aguda em crianças de 6 meses a 12 anos, azitromicina (10 mg/kg por dia, durante 3 dias) foi comparada a amoxicilina/clavulanato de potássio (7:1) a cada 12 horas, por 10 dias. Cada criança recebeu medicação e placebo para a comparação. Entre os 366 pacientes avaliados, a taxa de eficácia clínica (por exemplo, cura e melhora) após 12 dias do tratamento, foi de 83% para azitromicina e 88% para o agente controle. Entre os 362 pacientes avaliados após 24-28 dias de tratamento, a taxa de sucesso clínico foi de 74% para azitromicina e 69% para o agente de controle. Eficácia utilizando azitromicina 30 mg/kg administrada em dose única³

Protocolo 05

Em um estudo duplo-cego, controlado e randomizado foi performedo em nove centros clínicos. Pacientes pediátricos de 6 meses a 12 anos de idade receberam em tratamento 1:1 com azitromicina (fixado em 30 mg/kg como dose única no Dia 1) ou amoxicilina/clavulanato de potássio (7:1) dividido a cada 12 horas, por 10 dias. Cada criança recebeu medicação e placebo para a comparação. A resposta clínica (cura, melhora, falha) foi avaliada ao final da terapia (Dia 12 – 16) e teste de cura (Dia 28-32). A segurança foi avaliada durante todo o andamento do estudo para todos os indivíduos. Para os 321 indivíduos que foram avaliados ao fim do tratamento, a taxa de sucesso clínico (cura e melhora) foi de 87% para azitromicina e 88% para o controle. Para os 305 indivíduos que foram avaliados no teste de cura, a taxa de sucesso clínico foi de 75% para ambos, azitromicina e controle.

Protocolo 06

Em um estudo clínico microbiológico não comparativo, 248 pacientes a partir dos 6 meses de idade até 12 meses com otite média aguda documentada, foram dosados com uma dose oral única de azitromicina (30 mg/kg no dia 1). Para os 240 pacientes que foram avaliados para clínica modificada intenção de tratar (MITT), a taxa de sucesso clínico (ou seja, da cura e melhora) no dia 10 foi de 89% e para os 242 pacientes avaliados entre os dias 24 e 28, a taxa de sucesso clínico foi de 85%.

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

Faringite/Tonsilite

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

Uso adulto
Exacerbação bacteriana aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Em um estudo controlado, randomizado, duplo-cego de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica, azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia, por 3 dias) foi comparada à claritromicina (500 mg, 2 vezes ao dia, por 10 dias). O principal endpoint deste estudo foi a taxa de cura clínica do Dia 21-24. Entre os 304 pacientes analisados na Intenção de Tratar Modificada (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 às taxas de cura clínica nas visitas dos Dias 21-24 dos pacientes avaliados bacteriologicamente por patógeno:

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

Sinusite bacteriana aguda

Em um estudo clínico duplo cego controlado randomizado de sinusite bacteriana aguda, a azitromicina (500 mg uma vez ao dia por 3 dias) foi comparada com amoxicilina + clavulanato (500/ 125 mg três vezes ao dia por 10 dias). As avaliações das respostas clínicas foram realizadas nos dias 10 e 28. O primeiro endpoint deste estudo foi prospectivamente definido na taxa de cura clínica do dia 28. Para os 594 pacientes analisados na intenção modificada de tratamento na visita do dia 28, a taxa clínica de cura para os 3 dias de azitromicina foi de 71,5% (213/298) comparada com 71,5% (206/288) com uma confiança de 97,5% do intervalo de – 8,4 a 8,3, para 10 dias de amoxicilina/clavulanato. Em um estudo clínico aberto não comparativo requerendo baseline punções de sinusite transantral, os seguintes resultados foram as taxas de sucesso clínico as visitas no dia 7 e no dia 28 para intenção de tratar pacientes administrando 500 mg de azitromicina uma vez por dia durante três dias para os seguintes patógenos:

Índice de sucesso clínico de azitromicina (500mg/dia durante 3 dias)

Patógeno	Dia 7	Dia 28
<i>S. pneumoniae</i>	23/26 (88%)	21/25 (84%)
<i>H. influenzae</i>	28/32 (87%)	24/32 (75%)
<i>M. catarrhalis</i>	14/15 (93%)	13/15 (87%)

Tratamento de Doença Inflamatória Pélvica

Os resultados de um estudo aberto indicam que três esquemas terapêuticos (azitromicina versus azitromicina/metronidazol versus doxiciclina, metronidazol, cefoxitina e probenecida) foram comparáveis em termos de eficácia e segurança para o tratamento de mulheres com doença inflamatória pélvica aguda. Os dados originados deste estudo mostram um índice de sucesso clínico global (cura + melhora) maior ou igual a 97% em todos os grupos terapêuticos ao final do tratamento, com 96% ou mais dos patógenos erradicados. No acompanhamento, um número equivalente ou maior que 90% dos patógenos foram erradicados.

Indicações (HUMANO)

A azitromicina é indicada 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. Nas doenças sexualmente transmissíveis no homem e na mulher, azitromicina é indicada no tratamento de infecções genitais não complicadas devido a *Chlamydia trachomatis*. É também indicada 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.

Indicações (VETERINÁRIO)

Este medicamento pode ser encontrado em apresentações de uso humano, porém com literatura técnica que baseia seu uso na medicina veterinária. O uso de suas informações é de responsabilidade do médico veterinário. Antibiótico bacteriostático (macrolídeo) de amplo espectro. Possui atividade contra bactérias aeróbicas Gram-positivas e anaeróbicas. Possui também boa atividade contra microrganismos intracelulares por exemplo: *Chlamydia* e *Toxoplasma*, e ação moderada contra bactérias Gram-negativas. (KHAN, 2013; PAPICH, 2013; PRESCOTT, 2016).

Posologia (HUMANO)

Uso oral

Uso em Adultos

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

Uso em Crianças

A dose máxima total recomendada para qualquer tratamento em crianças é de 1500 mg. Em geral, a dose total em crianças é de 30 mg/kg. No tratamento para faringite estreptocócica pediátrica, deveria ser administrada sob diferentes esquemas posológicos (vide a seguir). A dose total de 30 mg/kg deve ser administrada em dose única diária de 10 mg/kg, durante 3 dias, ou a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em dose única de 10 mg/kg no primeiro dia e 5 mg/kg, 1 vez ao dia, do segundo ao quinto dia. Uma alternativa para o tratamento de crianças com otite média aguda é dose única de 30 mg/kg. Para o tratamento da faringite estreptocócica em crianças: foi demonstrada a eficácia da azitromicina administrada em dose única diária de 10 mg/kg ou 20 mg/kg por 3 dias; entretanto, não se deve exceder a dose diária de 500 mg. Em estudos clínicos comparativos, utilizando esses dois regimes de doses, foi observada uma eficácia clínica similar. Porém, a erradicação bacteriológica foi maior e mais evidente com a dose de 20 mg/kg/dia. Entretanto, a penicilina é geralmente o fármaco escolhido para o tratamento da faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática. A azitromicina comprimidos revestidos deve ser administrada somente em crianças pesando mais que 45 kg.

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 – 80mL/min). No caso de insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min), a azitromicina deve ser administrada com cautela.

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.

Doença inflamatória pélvica

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

Posologia (VETERINÁRIO)

Cães: 5 - 10mg/Kg/24h via oral, durante três a dez dias.

Diversas doses foram utilizadas começando com 10mg/Kg/24h/VO, durante 5-7 dias, passando-se, em seguida a dias alternados. Alguns veterinários administram 5mg/Kg por dia, uma vez ao dia em dias alternados.

Gatos: 5 – 10mg/Kg/24h via oral, durante três a dez dias.

Também se utilizam doses de 5 – 10mg/Kg/24h via oral, durante 7 dias, passando-se à administração a cada 48 horas ou 10 – 15mg/Kg por dia, durante 3 dias, passando-se à administração duas vezes por semana via oral.

Equinos: 10mg/Kg de peso corporal do animal.

Informações de Segurança (HUMANO)

A azitromicina é bem tolerada, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais.

A azitromicina é contraindicada a indivíduos com hipersensibilidade à azitromicina, eritromicina, a qualquer antibiótico macrolídeos ou cetolídeo.

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

Hepatotoxicidade

Uma vez que a principal via de eliminação da azitromicina é o fígado, azitromicina 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. 5 Azitromicina deve ser descontinuada imediatamente se ocorrerem sinais e sintomas de hepatite.

Diarreia associada à *Clostridium difficile*

Foi relatada diarreia associada à *Clostridium difficile* com a maioria dos agentes antibacterianos, incluindo azitromicina, que pode variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon permitindo o crescimento de *C. difficile*. A *C. difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de diarreia associada. Hipertoxinas produzidas por cepas de *C. difficile* causaram aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a tratamento antimicrobiano e podem necessitar de colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos. Nestes casos, é necessário cuidado médico.

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, azitromicina só deve ser usada 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.

Os macrolídeos podem causar alterações nos exames de: Fosfatase alcalina, bilirrubina, sulfobromoftaleína, contagem de leucócitos total, contagem de eosinófilos, teor de colesterol, AST e ALT.

Informações de segurança (VETERINÁRIO)

Administrar com cautela em pacientes com histórico de vômito.

Não é recomendada a utilização durante a gestação ou lactação a não ser que os benefícios superem os riscos relacionados.

A hidratação do paciente deve ser monitorada, assim como demais efeitos adversos que podem ser causados pela droga.

Contraindicações (HUMANO)

A azitromicina é contraindicada a indivíduos com hipersensibilidade à azitromicina, eritromicina, a qualquer antibiótico macrolídeos e cetolídeos.

Contraindicações (VETERINÁRIO)

Podem ocorrer distúrbios gastrointestinais – vômito e diarreia.

Não é recomendada a utilização durante a gestação ou lactação a não ser que os benefícios superem os riscos relacionados.

Interações medicamentosas (HUMANO)

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 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: 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.

Ergô: existe uma possibilidade teórica de interação entre azitromicina e derivados do ergô.

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 hepática via complexo citocromo-metabólito não ocorre com a azitromicina. Foram conduzidos estudos farmacocinéticos entre a azitromicina e os seguintes fármacos conhecidos por participarem significativamente no metabolismo mediado pelo citocromo P450:

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

Carbamazepina: em um estudo de interação farmacocinética em voluntários sadios, não foram observados efeitos significativos nos níveis plasmáticos da carbamazepina ou de seus metabólitos ativos em pacientes que receberam azitromicina concomitantemente.

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

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

Ciclosporina: em um estudo de farmacocinética com voluntários sadios que receberam doses orais de 500 mg/dia de azitromicina, por 3 dias e, então, dose única oral de 10 mg/kg de ciclosporina, a $C_{máx}$ 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 600 mg de azitromicina e 400 mg diários de efavirenz durante 7 dias não resultou em interações farmacocinéticas clinicamente significativas.

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 $C_{máx}$ (18%) da azitromicina.

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.

Metilprednisolona: em um estudo de interação farmacocinética em voluntários sadios, a azitromicina não produziu efeito significativo na farmacocinética da metilprednisolona. **Midazolam:** em voluntários sadios, a coadministração de azitromicina 500 mg/dia por 3 dias não causou alterações clinicamente significativas na farmacocinética e na farmacodinâmica de uma dose única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir: a coadministração de azitromicina (1200 mg) e nelfinavir no estado de equilíbrio (750 mg, a cada 8 horas) resultou num aumento da concentração de azitromicina. Nenhum evento adverso clinicamente significativo foi observado e nenhum ajuste de dose é necessário. **Rifabutina:** a coadministração da azitromicina com a rifabutina não afetou as concentrações séricas dos fármacos. Foi observada neutropenia em indivíduos tratados com azitromicina e rifabutina concomitantemente. Embora a neutropenia tenha sido relacionada ao uso da rifabutina, uma relação causal não foi estabelecida para o uso da combinação da rifabutina com a azitromicina (vide item 9. Reações Adversas).

Sildenafil: em voluntários masculinos normais e sadios, não houve evidência de efeito da azitromicina (500 mg diários por 3 dias) na AUC e na $C_{máx}$ 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 aquelas observadas em outros estudos.

Interações medicamentosas (VETERINÁRIO)

- Antiácido contendo alumínio;
- Antiácido contendo magnésio;
- Ciclosporina;
- Digoxina;
- Teofilina.

Recomendações farmacotécnicas

Excipientes compatíveis com Azitromicina: amido, fosfato de cálcio dibásico, laurel sulfato de sódio, estearato de magnésio, PROSOLV® EASYtab SP.

Informações de armazenamento

Verificar a informação no rótulo ou certificado de análise do produto.

Referências bibliográficas

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

Azithromycin in the treatment of acute otitis media in children. A multicenter open-label trial employing amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) as a comparative agent.

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

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.

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

Carvalho RDS, Carvalho WA. Eritromicina, Azitromicina e Claritromicina. In: SILVA, P., 1921. Farmacologia/Penildon Silva – 8 ed. [Reimpr.]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

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.

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.

Gabardo CM, Piazero RDF, Cavalcante L. Manual da Farmácia Magistral Veterinária, 1 ed., Cambé: 2019, 125 p.

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3714032015&pIdAnexo=2598089> – último acesso: 23/10/2018.

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=26391852016&pIdAnexo=4123043> – último acesso: 23/10/2018.

Maddougall C, Chambers HF. Inibidores da síntese de proteínas e agentes antibacterianos diversos. In: BRUNTON, L. L. et al. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman [tradução: Augusto Langeloh et al.; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca] 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

Papich MG, Riviere J. Cloranfenicol e derivados, macrolídeos, lincosamidas e antimicrobianos diversos. In: ADAMS, H. Richard. Farmacologia e terapêutica em veterinária / editoria de H. Richard Adams; [tradução Cid Figueiredo]. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.



Iberoquímica
magistral

0800 727 3434 ■ iberoquimica.com.br

Prescott JF. Quimioterapia antimicrobiana. In: MCVEY, D. S. et al. Microbiologia veterinária. - 3. ed. [tradução José Jurandir Fagliari.] - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

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.

Última atualização: 08/05/2019.