



27 de março de 2013

À Gerência de Farmacovigilância - GFARM

**Assunto: Zitromax (azitromicina di-hidratada) – Carta aos Profissionais de Saúde**

Os Laboratórios Pfizer Ltda., devidamente autorizado neste órgão sob o número 0216, vêm respeitosamente, por meio do seu Responsável pela Farmacovigilância (RFV), atualizá-los sobre o assunto supracitado.

Como resultado de discussões com a Agência Regulatória Americana (FDA), a Pfizer atualizou a bula americana de Zitromax (*United States Package Insert - USPI*) com informações adicionais na seção de Advertências e Precauções, e também incluiu na seção de Farmacodinâmica os resultados de um estudo clínico patrocinado pela Pfizer sobre o intervalo QT (mostrados abaixo):

**ALERTAS**

**Prolongamento do intervalo QT**

Foi observado no tratamento com macrolídeos, incluindo a azitromicina, prolongamento da repolarização cardíaca e do intervalo QT, possibilitando um risco de desenvolver arritmia cardíaca e *torsades de pointes*. Durante a vigilância pós-comercialização em pacientes recebendo azitromicina, casos de *torsades de pointes* têm sido espontaneamente relatados. Profissionais de saúde devem considerar o risco de prolongamento do intervalo QT que pode ser fatal quando pesados os riscos e benefícios da azitromicina para grupos de risco incluindo:

- Pacientes com prolongamento do intervalo QT diagnosticado, histórico de *torsades de pointes*, síndrome congênita do intervalo QT longo, bradiarritmia ou falência cardíaca descompensada;
- Pacientes em tratamento com drogas conhecidas por prolongar o intervalo QT;
- Pacientes com condições pro-arrítmicas em andamento tais como hipocalcemia ou hipomagnesemia não corrigidas, bradicardia clinicamente significativa e em pacientes recebendo agentes antiarrítmicos da Classe IA (quinidina, procainamida) ou Classe II (dofetilida, amiodarona, sotalol);
- Pacientes idosos podem ser mais suscetíveis a efeitos no intervalo QT associados a drogas.



## Farmacodinâmica

### Eletrofisiologia cardíaca

O prolongamento do intervalo QTc foi avaliado em um estudo paralelo, randomizado, placebo controlado em 116 sujeitos saudáveis que receberam tanto cloroquina (1000mg) somente ou em combinação com azitromicina (500 mg, 1000 mg, e 1500 mg uma vez ao dia). Co-administração de azitromicina aumentou o intervalo QTc de uma forma dependente de dose e concentração. Em comparação à cloroquina somente, a média máxima (95% acima do limite de confiança) aumenta o QTcF, no qual 5 (10) ms, 7 (12) ms e 9 (14) ms com a co-administração de 500 mg, 1000 mg e 1500 mg de azitromicina, respectivamente.

Em sequência às atualizações nas seções de Advertências e Precauções e Farmacodinâmica da USPI em 19 de fevereiro de 2013, a matriz da Pfizer irá propor uma atualização do documento fonte para atualização de bula nas filiais da Pfizer – CDS e atualizar essas seções nas informações da bula brasileira em acordo com a USPI. A atualização proposta irá fornecer esclarecimento médico sobre o potencial desfecho fatal do prolongamento do intervalo QT na seção de Advertências e Precauções (mostrada abaixo em negrito e itálico) e irá fornecer mais informações provenientes do estudo de combinação com relação ao prolongamento do intervalo QT na seção de Farmacodinâmica.

### Prolongamento do intervalo QT

O prolongamento da repolarização cardíaca e do intervalo QT, possibilitando um risco de desenvolver arritmia cardíaca e *torsades de pointes*, têm sido notados no tratamento com macrolídeos, incluindo a azitromicina<sup>(224)</sup>. Um efeito similar com azitromicina não pode ser completamente excluído em pacientes com risco aumentado de prolongamento da repolarização cardíaca (vide seção de “Efeitos indesejados”). ***Profissionais de saúde devem considerar o risco de prolongamento do intervalo QT que pode ser fatal quando pesados os riscos e benefícios da azitromicina para grupos de risco incluindo:***

- Pacientes com prolongamento do intervalo QT congênito ou documentado;



**WORLDWIDE SAFETY & REGULATORY**  
Worldwide Research & Development

**Farmacovigilância – Pfizer Brasil**  
**Laboratórios Pfizer Ltda.**  
Rua Alexandre Dumas, 1.860  
04717-904 – São Paulo – SP  
[www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)

- Pacientes em tratamento com outras substâncias ativas conhecidas por prolongar o intervalo QT tais como antiarrítmicos da classe IA e III, agentes antipsicóticos, antidepressivos, e fluoroquinolonas;
- Pacientes com distúrbio de eletrólitos, particularmente em casos de hipocalcemia e hipomagnessemia;
- Pacientes com bradicardia clinicamente relevante, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca;
- Pacientes idosos: pacientes idosos podem ser mais suscetíveis a efeitos no intervalo QT associados a drogas.

Esclarecemos que a Pfizer-matriz irá atualizar o documento fonte de bula (CDS), previsto para maio/2013, e assim que recebermos o documento no Brasil, a bula brasileira será atualizada e submetida nesta Agência, de acordo com a legislação vigente.

Colocamo-nos à disposição para quaisquer outros esclarecimentos que se fizerem necessários.

Atenciosamente,

Departamento de Farmacovigilância  
Laboratórios Pfizer