

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Azitromicina Basi 500 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 524 mg de azitromicina di-hidratada (equivalente a 500 mg de azitromicina).

Este medicamento contém sódio: 101,5 mg por dose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para Solução para Perfusão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A azitromicina sob a forma de pó para solução para perfusão está indicada para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade causada por microorganismos sensíveis, incluindo *Legionella pneumophila*, em doentes que necessitem de terapêutica inicial intravenosa.

A azitromicina sob a forma de pó para solução para perfusão está indicada para o tratamento da doença inflamatória pélvica causada por microorganismos sensíveis, em doentes que necessitem de terapêutica inicial intravenosa.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Azitromicina Basi para o tratamento de doentes adultos com pneumonia adquirida na comunidade é de 500 mg administrados em dose única diária por via intravenosa durante pelo menos dois dias. A terapêutica intravenosa deve ser seguida pela administração de azitromicina por via oral em dose única diária de 500mg até completar 7 a 10 dias de tratamento. A passagem para a terapêutica por via oral deve ser feita na altura indicada pelo médico e de acordo com a resposta clínica.

A dose recomendada de Azitromicina Basi (para o tratamento de doentes adultos com doença inflamatória pélvica é de 500mg administrados em dose única diária por via intravenosa durante um ou dois dias. A terapêutica intravenosa deve ser seguida pela administração de azitromicina por via oral em dose única diária de 250 mg até completar 7 dias de tratamento. A passagem para a terapêutica por via oral deve ser feita na altura indicada pelo médico e de acordo com a resposta clínica.

Utilização no idoso

Não é necessário ajuste da dose no doente idoso.

Utilização no doente com insuficiência renal

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (TFG 10-80 ml/min). A azitromicina deve ser administrada com cuidado a doentes com insuficiência renal grave (TFG < 10 ml/min) (ver secção 4.4).

Utilização no doente com insuficiência hepática

No doente com insuficiência hepática ligeira a moderada pode ser utilizada a mesma posologia utilizada no doente cuja função hepática é normal.

Utilização na criança

A segurança e a eficácia de azitromicina sob a forma de pó para solução para perfusão para o tratamento de infecções em crianças não foram estabelecidas.

Administração

Azitromicina Basi após reconstituição e diluição destina-se a ser administrado por perfusão intravenosa. Não deve ser administrado em bólus ou como injeção intramuscular.

A concentração da solução para perfusão e a taxa de perfusão de azitromicina sob a forma de pó para solução para perfusão deve ser 1mg/ml durante 3 horas ou 2mg/ml durante 1 hora.

Preparação da solução para administração intravenosa:

Reconstituição:

A solução de azitromicina é preparada adicionando 4,8ml de água para injectáveis estéril ao frasco para injectáveis de 500mg e por agitação do frasco até todo o fármaco se dissolver. Recomenda-se a utilização de uma seringa padronizada de 5ml (não automatizada) para assegurar que sejam retirados exactamente os 4,8ml de água para injectáveis estéril. Cada ml da solução reconstituída contém 100mg de azitromicina.

Os fármacos para administração parentérica antes de serem administrados devem ser inspeccionados visualmente para pesquisa de partículas em suspensão. A solução do fármaco deve ser rejeitada se os fluidos reconstituídos apresentarem partículas em suspensão antes da administração.

Antes da administração a solução deve ser diluída de acordo com as instruções seguintes.

Diluição:

Para obter uma concentração de azitromicina entre 1,0-2,0mg/ml, transferir 5ml da solução de azitromicina a 100mg/ml para a quantidade adequada de um dos diluentes listados na secção 6.6.

Concentração da solução para perfusão final (mg/ml)	Quantidade de diluente (ml)
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

Recomenda-se que uma dose de 500mg de azitromicina sob a forma de pó para solução para perfusão, diluída como descrito acima, seja administrada, por perfusão, durante um período não inferior a 60 minutos.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à azitromicina ou a qualquer um dos excipientes.

Hipersensibilidade a qualquer outro antibiótico da classe dos macrólidos ou quetólidos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Como acontece com a eritromicina e outros macrólidos, registaram-se raras reacções alérgicas graves, incluindo angioedema e anafilaxia (raramente fatais), reacções dermatológicas, incluindo pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) (raramente fatal) e reacção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). Algumas destas reacções com a azitromicina Base resultaram em sintomatologia recorrente e requereram um longo período de observação e tratamento.

Uma vez que o fígado é a principal via de eliminação da azitromicina, o uso deverá ser efectuado com precaução nos doentes com doença hepática significativa. Foram notificados casos de hepatite fulminante, com posterior insuficiência hepática com risco de vida associado, em doentes a tomar azitromicina (ver secção 4.8). Devem ser efectuados testes/exames complementares à função hepática em casos de sinais ou sintomas de disfunção hepática, tais como, rápido desenvolvimento de astenia associada a icterícia, urina escura, tendência a ter hemorragias ou encefalopatia hepática.

Em doentes medicados com derivados da ergotamina, a co-administração de alguns antibióticos da classe dos macrólidos poderá desencadear o ergotismo. Não existem dados relativos à possibilidade de interacção entre a ergotamina e a azitromicina. No entanto, devido à possibilidade teórica de ergotismo, não deverão ser co-administrados os derivados da ergotamina e a azitromicina.

Como acontece com qualquer preparação antibiótica, é recomendada a observação de sinais de sobreinfecção por microorganismos não sensíveis, incluindo fungos.

Foi notificada diarreia associada à *Clostridium difficile* (colite pseudomembranosa) com o uso de antibióticos, incluindo a azitromicina, cuja gravidade poderá variar desde ligeira a colite fatal. O tratamento com antibióticos altera a flora normal do cólon permitindo um crescimento excessivo da *C. difficile*.

A *C. difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento da colite pseudomembranosa. As estirpes da *C. difficile* produtoras de hipertoxinas causam um aumento da morbilidade e mortalidade, visto estas infecções poderem ser refractárias à terapêutica antimicrobiana e podendo ser necessária colectomia.

Deve considerar-se o diagnóstico de colite pseudomembranosa em doentes que desenvolvam diarreia após administração de antibióticos.

É necessária uma análise cuidadosa do historial clínico visto terem sido notificados casos de colite pseudomembranosa 2 meses após a administração de antibióticos.

Em doentes com insuficiência renal grave (TFG <10 ml/min) verificou-se um aumento de 33% da exposição sistémica à azitromicina (ver secção 5.2).

Têm sido identificados um prolongamento na repolarização cardíaca e no intervalo QT, que tem sido associado ao risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e torsades de pointes, em doentes em tratamento com outros macrólidos. Um efeito similar em doentes em tratamento com azitromicina não pode ser excluído através de um aumento do risco de prolongamento da repolarização cardíaca (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis) sendo necessária precaução nos doentes com prolongamento QT congénito ou documentado actualmente em tratamento com outras substâncias activas conhecidas por prolongar o intervalo QT, tais como antiarrítmicos de classe IA e III, cisaprida e terfenadina, distúrbio electrolítico, particularmente em casos de hipocaliémia e hipomagnesémia bradicardia clinicamente relevante, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca grave.

Exacerbações dos sintomas de miastenia gravis e um novo início de miastenia gravis foi notificado em doentes a receber tratamento com azitromicina (ver secção 4.8).

A segurança e eficácia de azitromicina intravenosa para o tratamento de infecções em crianças não se encontra estabelecida.

A segurança e eficácia para a prevenção ou tratamento de MAC em crianças ainda não se encontra estabelecida.

A azitromicina sob a forma de pó para solução para perfusão deve ser reconstituída e diluída tal como indicado e administrada como perfusão intravenosa durante não menos do que 60 minutos. Não administrar como bólus IV ou uma injeção intramuscular (ver secções 4.2 e 6.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Antiácidos: num estudo farmacocinético que investigou os efeitos da administração simultânea de antiácidos e azitromicina por via oral, não se observou qualquer efeito na biodisponibilidade total, tendo-se, no entanto, verificado uma redução nos picos séricos de aproximadamente 25%. Em doentes medicados concomitantemente com azitromicina e antiácidos, os fármacos não devem ser administrados em simultâneo. Cetirizina: em doentes saudáveis, a co-administração de azitromicina com cetirizina 20 mg num regime de 5 dias em estado estacionário, não resultou em interações farmacocinéticas nem alterações no intervalo QT.

Didanosina (Dideoxinosina): a co-administração de doses diárias de 1200 mg de azitromicina com 400 mg de didanosina a 6 doentes com VIH-positivo, pareceu não afectar a farmacocinética em estado estacionário da didanosina, comparativamente ao placebo.

Digoxina: tem sido relatado que em alguns doentes, alguns macrólidos afectam o metabolismo microbiano da digoxina no intestino. Em doentes medicados concomitantemente com azitromicina, um antibiótico aparentado azalido e digoxina, a possibilidade de um aumento nos níveis de digoxina deverá ser tida em consideração.

Zidovudina: doses únicas de 1000 mg e doses múltiplas de 1200 mg ou 600 mg de azitromicina tiveram pouco efeito na farmacocinética plasmática ou na excreção urinária da zidovudina ou do seu metabolito glucuronido. Contudo, a administração de azitromicina aumentou as concentrações de zidovudina fosforilada, metabolito clinicamente activo, nas células mononucleares do sangue periférico. O significado clínico desta descoberta não é claro, mas pode ser benéfico para o doente.

A azitromicina não interage significativamente com o sistema citocromo P450 hepático. Não se pressupõe que haja uma interacção farmacocinética como se verifica para a eritromicina e outros macrólidos. A indução do citocromo P450 hepático ou a inactivação da via complexo citocromo-metabolito não ocorre na azitromicina.

Ergotamina: devido à possibilidade teórica de ergotismo, a utilização concomitante de azitromicina com derivados da ergotamina não é recomendada (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Foram conduzidos estudos farmacocinéticos entre a azitromicina e os seguintes medicamentos conhecidos por sofrer significativamente o metabolismo do citocromo P50.

Atorvastatina: a co-administração diária de atorvastatina (10 mg) e azitromicina (500 mg) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina (baseado na análise da inibição do citocromo HMG CoA-redutase).

Carbamazepina: num estudo de interacção farmacocinética realizado em voluntários saudáveis não se observaram efeitos significativos nos níveis plasmáticos de carbamazepina ou do seu metabolito activo em doentes que receberam concomitantemente azitromicina.

Cimetidina: num estudo farmacocinético que investigou os efeitos da administração de uma dose única de cimetidina, duas horas antes da azitromicina, não se registou alteração na farmacocinética da azitromicina.

Anticoagulantes orais do tipo cumarínico: num estudo de interacção farmacocinética, a azitromicina não alterou o efeito anticoagulante de uma dose única de 15mg de varfarina administrada a voluntários saudáveis. Durante o período de pós-comercialização, têm sido recebidos relatos de potenciação do efeito anticoagulante subsequente à administração concomitante de azitromicina e de anticoagulantes orais do tipo cumarínico. Apesar de não ter sido estabelecida uma relação causal, deve ser considerada a frequência da monitorização do tempo de protrombina quando a azitromicina é administrada a doentes em tratamento com anticoagulantes orais do tipo cumarínico.

Ciclosporina: num estudo farmacocinético com voluntários saudáveis onde lhes foi administrada uma dose oral de 500 mg/dia de azitromicina durante 3 dias e depois administrada uma dose oral única de 10 mg/kg de ciclosporina, a C_{max} e a AUC₀₋₅ da ciclosporina foi significativamente elevada. Por consequência, devem ser tomadas algumas precauções antes da administração concomitante destes medicamentos. Se esta for necessária, os níveis de ciclosporina devem ser monitorizados e a dose adequadamente ajustada.

Efavirenz: a co-administração de uma dose única de 600mg de azitromicina e 400mg de efavirenz diariamente, durante 7 dias, não resultou em qualquer interacção farmacocinética clinicamente significativa.

Fluconazol: a co-administração com uma dose única de 1200mg de azitromicina não alterou a farmacocinética de uma dose única de 800mg de fluconazol. A exposição total e a semi-vida da azitromicina não foram alteradas pela co-administração de

fluconazol, mas foi observada uma diminuição na C_{max} (18%) da azitromicina clinicamente não significativa.

Indinavir: a co-administração de uma dose única de 1200mg de azitromicina não teve efeito estatisticamente significativo na farmacocinética de 800mg de indinavir t.i.d. durante 5 dias. Metilprednisolona: num estudo farmacocinético de interacção realizado em voluntários saudáveis, a azitromicina não teve efeito significativo na farmacocinética da metilprednisolona.

Midazolam: em voluntários saudáveis, a co-administração diária de 500 mg de azitromicina durante 3 dias não causou qualquer alteração clinicamente significativa na farmacocinética e farmacodinâmica de uma dose única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir: a co-administração de 1200mg de azitromicina com nelfinavir no estado estacionário (750mg t.i.d) produziu aumento das concentrações de azitromicina. Não foram observados efeitos adversos clinicamente nem é necessário um ajuste da dose.

Rifabutina: a co-administração de azitromicina e rifabutina não alterou as concentrações séricas de qualquer um dos fármacos. Foi observada neutropenia em indivíduos medicados concomitantemente com azitromicina e rifabutina. Apesar da neutropenia ter sido associada ao uso de rifabutina, não foi estabelecida uma relação causal da associação com a azitromicina. (ver secção 4.8).

Sildenafil: Em voluntários saudáveis do sexo masculino, não se encontrou evidência do efeito da azitromicina (500 mg durante 3 dias) na AUC e C_{max} de sildenafil ou do seu principal metabolito em circulação.

Terfenadina: estudos de farmacocinética não evidenciaram qualquer interacção entre a azitromicina e a terfenadina. Encontram-se descritos raros casos em que a possibilidade de uma interacção deste tipo não pode ser inteiramente excluída; no entanto, não existe evidência específica de que tal interacção tenha ocorrido.

Teofilina: não há indicação de qualquer interacção farmacocinética entre a azitromicina e a teofilina quando co-administradas a voluntários saudáveis.

Triazolam: em 14 voluntários saudáveis, a co-administração de 500 mg de azitromicina no Dia 1 e 250 mg no Dia 2 com 0,125 mg de triazolam também no Dia 2, não teve qualquer efeito nas variáveis farmacocinéticas de triazolam, comparado com o triazolam e o placebo.

Trimetropim/Sulfametoxazol: a co-administração de trimetropim/sulfametoxazol DS (160mg/800mg) durante 7 dias com 1200mg de azitromicina no 7º dia não teve efeito significativo na concentração máxima, exposição total ou excreção urinária do trimetropim ou do sulfametoxazole. As concentrações séricas de azitromicina foram similares às observadas noutros estudos.

4.6 Fertilidade gravidez e aleitamento

Foram realizados estudos de reprodução em modelo animal com doses crescentes, até atingir concentrações moderadamente tóxicas para a mãe. Nestes estudos, não houve evidência de a azitromicina ser prejudicial para o feto. Contudo, não existem estudos adequados e controlados realizados em mulheres grávidas. Uma vez que os

estudos de reprodução realizados em animais nem sempre são predicativos da resposta humana, a azitromicina deve ser utilizada na gravidez apenas se for claramente necessário.

Não existem dados sobre a secreção no leite materno. Dado que existem muitos medicamentos excretados no leite materno, a azitromicina não deve ser usada no tratamento de mulheres a amamentar a não ser que o médico considere que os potenciais benefícios justifiquem os potenciais riscos para o lactente

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não há evidência que sugira que a azitromicina sob a forma de pó para solução para perfusão possa exercer efeito na capacidade do doente de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A tabela abaixo apresenta as reacções adversas identificadas através da experiência em ensaios clínicos e o período pós-comercialização por classe de sistema de órgãos e frequência. As reacções adversas presentes na experiência pós-comercialização estão identificadas a itálico. O grupo de frequências encontra-se definido através de seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raras ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequências, os efeitos indesejáveis encontram-se por ordem decrescente de gravidade.

Reacções adversas possíveis ou provavelmente associadas à azitromicina através da experiência em ensaios clínicos e do período pós-comercialização:

Classes de sistemas de órgãos	Reacção adversa	Frequência
Infecções e infestações	Candidíase, candidíase oral, infecção vaginal	Pouco frequentes
	Colite pseudomembranosa (ver secção 4.4)	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia, neutropenia	Pouco frequentes
	Trombocitopenia, anemia hemolítica	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário	Angioedema, hipersensibilidade	Pouco frequentes
	Reacção anafiláctica (ver secção 4.4)	Desconhecidos
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Nervosismo	Pouco frequentes
	Agitação	Raros
	Agressividade, ansiedade	Desconhecidos
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, cefaleia, parestesia, disgeusia	Frequentes
	Hipoestasia, sonolência, insónia	Pouco frequentes

Classes de sistemas de órgãos	Reacção adversa	Frequência
	Síncope, convulsões, hiperactividade psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia miastenia gravis (ver secção 4.4)	Desconhecidos
Afecções oculares	Perturbações visuais	Frequentes
Afecções do ouvido e do labirinto	Surdez	Frequentes
	Disfunção auditiva, zumbidos	Pouco frequentes
	Vertigem	Raros
Cardiopatias	Palpitações	Pouco frequentes
	Torsades de pointes (ver secção 4.4), arritmia (ver secção 4.4) incluindo taquicardia ventricular	Desconhecidos
Vasculopatias	Hipotensão	Desconhecidos
Doenças gastrointestinais	Diarreia, dor abdominal, náusea, flatulência	Muito frequentes
	Vómitos, dispepsia	Frequentes
	Gastrite, obstipação	Pouco frequentes
	Pancreatite, coloração da língua	Desconhecidos
Afecções hepatobiliares	Hepatite	Pouco frequentes
	Função hepática anormal	Raros
	Insuficiência hepática (ver secção 4.4) **, hepatite fulminante, necrólise hepática, icterícia colestática	Desconhecidos
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea, prurido	Frequentes
	Síndrome de Stevens-Johnson, reacção de fotossensibilidade, urticária	Pouco frequentes
	Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)	Raros
	Necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme	Desconhecidos
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Frequentes
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal aguda, nefrite intersticial	Desconhecidos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da injeção,* inflamação no local da injeção,* fadiga	Frequentes
	Dor no peito, edema, mal-estar, astenia	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Contagem de linfócitos diminuída, contagem de eosinófilos aumentada, diminuição de bicarbonato no sangue	Frequentes

Classes de sistemas de órgãos	Reacção adversa	Frequência
	Aspartato aminotransferase aumentado, alanina aminotransferase aumentada, bilirrubina sanguínea aumentada, ureia sanguínea aumentada, creatinine sanguínea aumentada, valor de potássio no sangue anormal.	Pouco frequentes
	Prolongamento do intervalo QT no ECG (ver secção 4.4)	Desconhecidos

* apenas para o pó para solução para perfusão

** que raramente levou à morte

4.9 Sobredosagem

Os acontecimentos adversos observados com doses mais elevadas do que as recomendadas foram semelhantes aos observados com doses normais. Em caso de sobredosagem estão indicadas, se necessário, medidas gerais de suporte e tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.8. Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Macrólidos.

Código ATC: J01FA10

Mecanismo de acção

A azitromicina é o primeiro de uma classe de antibióticos designada quimicamente por azalidos. Quimicamente deriva da inserção de um átomo de azoto no anel lactona da eritromicina A. O nome químico da azitromicina é a 9-deoxi-9a-aza-9a-metil-9ahomoeritromicina A. O peso molecular é 749,0.

Actua por inibição da síntese proteica bacteriana por ligação à subunidade ribossómica 50S, impedindo a translocação dos péptidos.

Mecanismo de resistência

Existem dois genes predominantes que determinam a resistência de isolados de *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*: *mef* e *erm*. O *mef* codifica uma bomba de fluxo que medeia apenas a resistência aos macrólidos 14- e 15-. O *mef* tem sido também descrito numa variedade de outras espécies. O gene *erm* codifica para uma 23S-rRNA metiltransferase que adiciona grupos metil à adenina 2058 da 23S rRNA (sistema de numeração do rRNA da *E. coli*). O nucleótido metilado situa-se num domínio V e pensa-se que interage com lincosaminas e com a estreptogramina B, em adição aos macrólidos, resultando num fenótipo conhecido como resistência MLSB. Os genes *erm* (B) e *erm* (A) encontram-se em isolados clínicos de *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*.

A bomba AcrAB-TolC do *Haemophilus influenzae* é responsável pelos valores inatos de CIM mais elevados para os macrólidos.

Em isolados clínicos, as mutações na 23S rRNA, mais especificamente nos nucleótidos 2057-2059 ou 2611 no domínio V, ou mutações nas proteínas ribossómicas L4 ou L22, são raras.

Breakpoints

Os breakpoints da CIM recomendados ($\mu\text{g/ml}$) para a azitromicina (recomendações da NCCLS) são:

Haemophilus spp.: $S \leq 4$ sem recomendação para o breakpoint de resistência *

Streptococcus incluindo *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*: $S \leq 0,5$, $R \geq 2$

*A actual ausência de dados sobre estirpes resistentes impede a definição de outra categoria que não a das estirpes susceptíveis. Se as estirpes conduzem a resultados de CIM que não correspondem a susceptibilidade, deverão ser submetidas a um laboratório de referência para realização de testes adicionais.

Espectro antibacteriano

A susceptibilidade das espécies bacterianas à azitromicina é apresentada na tabela seguinte.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geográfica e temporalmente para as espécies seleccionadas, devendo existir informação local sobre esta, especialmente quando se tratam de infecções graves. Se necessário, deverá existir aconselhamento por parte de um perito quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em alguns tipos de infecções é questionável.

Espécies frequentemente susceptíveis	Nível de resistência 1
Bactérias aeróbias gram-positivas	
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>estreptococos</i> (grupos C, F, G) e <i>estreptococos</i> do grupo Viridans	
Bactérias aeróbias gram-negativas	
<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> **, <i>Haemophilus parainfluenzae</i> *, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> * e <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Outras	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *, <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> * e <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema	
Bactérias aeróbias gram-positivas	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	13%
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	10% - 14%
Organismos inerentemente resistentes	
Enterobactérias	

Pseudomonas spp.	
------------------	--

1 Os valores de resistência apresentados reflectem estudos publicados recentemente.

Nota: A azitromicina apresenta resistência cruzada em estirpes gram-positivas resistentes à eritromicina.

* Espécies que apresentam susceptibilidade intermédia natural.

** Espécies para as quais foi demonstrada eficácia em ensaios clínicos.

Dados de farmacologia clínica

Tratamento da Pneumonia Adquirida na Comunidade

Num estudo aberto, não comparativo, foi administrada azitromicina aos doentes por perfusão IV (durante 2 a 5 dias) seguida de azitromicina administrada por via oral (para completar um total de 7 a 10 dias de terapêutica) para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade. As taxas de sucesso clínico (cura e melhoria) entre os doentes avaliados, 10-14 dias após a terapêutica foi de 88% (74/84) e 4-6 semanas após a terapêutica foi de 86% (73/85).

Num ensaio aberto, randomizado, comparativo, com azitromicina (IV seguida de terapêutica por via oral) versus cefuroxima (IV seguida por terapêutica oral, com eritromicina, se necessário) para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as terapêuticas.

Estes dois estudos indicaram uma taxa de cura global de 84% (16/19) para os doentes serologicamente positivos para a Legionella pneumophila. Adicionalmente, num estudo aberto, não comparativo, doentes diagnosticados como positivos para a Legionella pneumophila (serogrupo 1) utilizando um teste antigénico específico na urina, foram tratados com azitromicina por via IV seguida por azitromicina administrada por via oral.

Nos dias 10-14, 16 dos 17 doentes avaliados estavam clinicamente curados e, nas semanas 4-6, 20 dos 20 doentes avaliados estavam curados.

Tratamento da Doença Inflamatória Pélvica

Os resultados de um estudo aberto, em indivíduos com doença inflamatória pélvica, indicaram que três regimes de tratamento (azitromicina versus azitromicina/metronidazole versus doxiciclina, metronidazole, cefoxitina e probenecid) foram comparáveis em termos de eficácia e segurança. Noutro estudo aberto, comparativo em doentes com doença inflamatória pélvica, os doentes foram medicados com azitromicina IV/oral versus azitromicina IV com metronidazole IV/oral versus doxiciclina oral e co-amoxiclav IV/oral. Estes regimes de tratamento também foram comparáveis em termos de eficácia e segurança. Os dados destes estudos mostraram uma taxa de sucesso clínico geral (cura e melhoria) de $\geq 97\%$ em todos os grupos tratados no final do tratamento, com $\geq 96\%$ dos agentes patogénios erradicados. No follow-up, $\geq 90\%$ dos agentes patogénios foram erradicados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração por via oral no ser humano, a azitromicina é extensamente distribuída pelo organismo; a biodisponibilidade é de aproximadamente 37%. A administração de cápsulas de azitromicina após uma refeição substancial reduz a biodisponibilidade. O tempo até ser atingido o pico plasmático é de 2-3 horas. A

semi-vida plasmática de eliminação terminal reflecte a semi-vida de depleção tecidual de 2 a 4 dias.

Em doentes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade medicados com uma perfusão intravenosa única diária ao longo de uma hora de 500 mg de azitromicina, numa solução com uma concentração de 2 mg/ml, durante 2 a 5 dias, a $C_{max} \pm D$ média alcançada foi de $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, enquanto que a concentração de vale às 24 horas foi de $0,20 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$ e a AUC₂₄ de $9,60 \pm 4,80 \mu\text{g.h/ml}$.

A C_{max} média, a concentração de vale às 24 horas e os valores de AUC₂₄ foram de $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ e $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g.h/ml}$, respectivamente, em voluntários normais a receber perfusão intravenosa de 500mg de azitromicina numa concentração de 1mg/ml, durante 3 horas.

Distribuição

Em estudos no modelo animal, foram detectadas concentrações elevadas de azitromicina em fagócitos. Em modelos experimentais, são libertadas concentrações mais elevadas de azitromicina durante a fagocitose activa, do que de fagócitos não estimulados. No animal de laboratório, este facto resulta na libertação de concentrações elevadas de azitromicina no local da infecção.

Estudos de farmacocinética mostraram níveis de azitromicina acentuadamente, mais elevados nos tecidos do que no plasma (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma), indicando que o fármaco se liga fortemente aos tecidos. As concentrações em tecidos alvo, como pulmões, amígdalas e próstata excedem as CIM₉₀ para os agentes patogénios prováveis após uma dose de 500mg. Foram detectadas concentrações elevadas de azitromicina no tecido ginecológico 96 horas após uma dose oral única de 500mg de azitromicina.

Metabolismo/Eliminação

Num estudo de doses múltiplas em 12 voluntários normais, utilizando um regime de 500mg (1mg/ml) administrado por perfusão intravenosa ao longo de uma hora, durante cinco dias, a quantidade de azitromicina administrada que foi excretada na urina em 24 horas foi cerca de 11% após a 1ª dose e de 14% após a 5ª dose. Estes valores são superiores aos 6% descritos como sendo excretados inalterados na urina após administração de azitromicina por via oral. A excreção biliar é uma via principal de eliminação do fármaco inalterado, após administração por via oral. Foram detectadas concentrações muito elevadas de fármaco inalterado na bÍlis humana, bem como de 10 metabolitos, formados por N- e O- desmetilação, por hidroxilação dos anéis desosamina e aglicona, e por clivagem do conjugado cladinose. A comparação de ensaios por HPLC e microbiológicos realizados em tecidos sugere que os metabolitos não contribuem para a actividade microbiológica da azitromicina.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Idosos

Em voluntários idosos (> 65 anos) foram observados valores de AUC ligeiramente mais elevados após um tratamento de 5 dias, do que em voluntários jovens (<40 anos), mas não são considerados clinicamente significativos, pelo que não é recomendado ajuste posológico.

Insuficiência renal

A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com insuficiência renal ligeira a moderada (TFG 10 – 80 ml/min) não foi afectada, após a administração de uma dose

única de 1 g de azitromicina em formulação de libertação imediata. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas na AUC₀₋₁₂₀ (8,8 mg x h/ml vs. 11,7 mg x h/ml), C_{máx} (1,0 mg/ml vs. 1,6 mg/ml) e Cl_r (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg) entre o grupo com insuficiência renal grave (TFG <10 ml/min) e o grupo com função renal normal.

Insuficiência hepática

Em doentes com insuficiência hepática ligeira (Classe A) a moderada (Classe B), não há evidência de alteração acentuada na farmacocinética sérica da azitromicina, comparando com os que apresentam função hepática normal. Naqueles doentes, a eliminação urinária da azitromicina parece aumentar, talvez para compensar a redução da depuração hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi observada fosfolipidose (acumulação intracelular de fosfolípidos) em diversos tecidos (p.e. nos olhos, nos gânglios da via dorsal, no fígado, na vesícula biliar, nos rins, no baço e/ou pâncreas) de ratinhos, ratos e cães, após administração de doses múltiplas de azitromicina. A fosfolipidose foi observada numa extensão semelhante nos tecidos de ratos recém-nascidos e cães. O efeito mostrou-se reversível após ter cessado o tratamento com azitromicina. O significado deste facto, para os animais e para os humanos, é desconhecido.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado
Hidróxido de sódio
Hidróxido de sódio 30%

6.2 Incompatibilidades

A solução de Azitromicina Basi reconstituída pode ser diluída de acordo com as instruções e soluções para perfusão compatíveis, indicadas na secção 6.6. Não devem ser adicionados a Azitromicina Basi outras substâncias intravenosas, aditivos ou medicamentos, nem administrados simultaneamente por perfusão através da mesma linha intravenosa.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Prazo de validade após reconstituição e diluição:

A solução após reconstituição é estável física e quimicamente, até 24 horas à temperatura inferior a 30°C. Quando diluída, de acordo com as instruções, a solução obtida é estável, física e quimicamente, até 24 horas a temperatura inferior a 30°C ou durante 7 dias se mantida sob refrigeração (5°C). No entanto, sob um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da administração, são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem

exceder as 24 horas a 2-8°C, a não ser que a reconstituição e diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Azitromicina Basi é acondicionado em frascos para injectáveis de vidro tipo I de 12 ml, fechados com rolha de liofilização de bromobutilo, selada com cápsula de alumínio "flip-off".

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A azitromicina sob a forma de pó para solução para perfusão é fornecida em frascos de dose única.

Reconstituição: o conteúdo do frasco é reconstituído com 4,8 ml de água para injectáveis estéril e deve ser agitado até o pó se dissolver. Recomenda-se a utilização de uma seringa padronizada de 5ml (não automatizada) para assegurar que sejam retirados exactamente os 4,8ml de água para injectáveis estéril. Cada ml da solução reconstituída contém 100mg de azitromicina.

Antes da administração a solução reconstituída deve ser diluída de acordo com as seguintes instruções:

Diluição: Para obter uma concentração de azitromicina entre 1,0-2,0mg/ml, transferir 5ml da solução de azitromicina a 100mg/ml para a quantidade adequada de um dos diluentes listados abaixo.

Concentração da solução para perfusão final (mg/ml)	Quantidade de diluente (ml)
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

A solução reconstituída pode ser diluída com:

Cloreto de sódio a 0,9%

Cloreto de sódio a 0,45%

Dextrose a 5% em água

Solução de lactato de Ringer

Dextrose a 5% em cloreto de sódio a 0,45% com 20mEq de KCl

Dextrose a 5% em solução de lactato de Ringer

Dextrose a 5% em cloreto de sódio a 0,3%

Dextrose a 5% em cloreto de sódio a 0,45%

Os fármacos para administração parentérica devem ser visualmente inspeccionados antes da administração para pesquisa de partículas em suspensão. Caso haja partículas em suspensão no fluido reconstituído, a solução de fármaco deve ser rejeitada.

Recomenda-se que a dose de 500 mg de azitromicina sob a forma de pó para solução para perfusão, diluída como acima descrito, seja administrada por perfusão por um período não inferior a 60 minutos.

Azitromicina Basi não deve ser administrado em bólus ou em injeção intramuscular.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua
Portugal

8. NÚMERO (S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5337365 - Frasco para injetáveis - 1 unidade(s)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de setembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO